

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina**



**Prevalencia y determinantes de la  
arteriosclerosis subclínica en los territorios  
carotídeo, coronario y periférico en  
pacientes con artritis reumatoide**

**TESIS DOCTORAL**  
**ALBERTO LÓPEZ DE GUZMÁN**  
**Alcalá de Henares, 2007**

*A Carmen, a mis padres y a Pedro*

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Juan de Dios García Díaz, director de esta tesis, por su dedicación, docencia y paciencia. También por su iniciativa investigadora y su ayuda desde el comienzo de este estudio, tanto en su diseño como en su seguimiento; pero sobre todo por su amistad y aprecio.

A los doctores Maria Isabel Díez y Eduardo Fraile, radiólogos, por el tiempo dedicado a la realización de la ecografía carotídea y del calcio coronario por TAC; por su disponibilidad y sus consejos.

A los doctores Ana Sánchez, Ana Pérez, Eduardo Cuende, Ana Turrión y Fernando Albarrán, reumatólogos, por su colaboración para iniciar este proyecto y su ayuda en la inclusión y selección de pacientes; así como por su apoyo incondicional.

A María José, enfermera de la consulta de reumatología, sin cuya desinteresada colaboración hubiese sido imposible realizar este proyecto, por su ayuda en la extracción de analíticas y citación de pacientes; pero sobre todo por su cariño.

A todos los pacientes que desinteresadamente participaron en este estudio.

A los doctores Benjamín Muñoz Calvo, Fernando Gutierrez, Felipe Lucena, Fernando Calvo, Oscar Asensio y Pedro Tobaruela; por enseñarme a apreciar el arte del internista y por su cercanía personal durante mi residencia.

A los doctores César Rincón, Nuria Domínguez, Blanca Prieto, Jairo López, José Miguel Hernández, Ana Culebras y Karim Assaban; compañeros de residencia, por su ayuda, su cariño, su aprecio y sus consejos en los momentos difíciles.

A los doctores Francisco Javier Puga, José María Oliver, Felipe Moreno y a todos los cardiólogos y cirujanos cardíacos que tratan a pacientes con cardiopatías congénitas; por ayudar a muchos niños a que lleguen a ser adultos, y a muchos adultos a que puedan cumplir sus sueños y proyectos.

A mis amigos Carlos y Guillermo, por su incondicional amistad y su compañía en los buenos y malos momentos durante la universidad y en la residencia.

A mis padres y a mi hermano Pedro por estar siempre a mi lado, por su cariño diario y su comprensión durante la realización de esta tesis

A Carmen, por su paciencia y consejos; pero sobre todo, por su amor y amistad durante estos años; sin su apoyo esta tesis no habría sido posible.

# ÍNDICE

**RESUMEN EN INGLÉS** 1**1.-INTRODUCCIÓN**

1.1.- Impacto de la enfermedad cardiovascular sobre la morbimortalidad en la artritis reumatoide (AR)	8
1.2.- Patogenia de la arteriosclerosis acelerada en la AR	11
1.2.1.- Mecanismos inflamatorios de la formación de la placa de ateroma	13
1.2.2.- Efectos metabólicos y vasculares de la inflamación sistémica en la AR	19
1.2.2.1.- Disfunción endotelial	21
1.2.2.2.- Linfocitos T CD4+/CD28-	23
1.2.2.3.- Hemostasia	24
1.2.3.- Factores de riesgo vascular clásicos	25
1.2.3.1.- Hipertensión arterial	25
1.2.3.2.- Hábito tabáquico	25
1.2.3.3.- Obesidad	26
1.2.3.4.- Dislipemia	26
1.2.3.5.- Resistencia a la insulina	28
1.2.4.- Nuevos factores de riesgo vascular	30
1.2.4.1.- Homocisteína	30
1.2.4.2.- Lipoproteína(a)	31
1.2.4.3.- Fibrinógeno	31
1.2.4.4.- Microalbuminuria	32
1.2.4.5.- Estrés oxidativo	32
1.2.4.6.- Péptido natriurético tipo B	32
1.2.5.- Efecto de los fármacos antirreumáticos sobre la enfermedad vascular	35
1.2.5.1.- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's)	35
1.2.5.2.- Esteroides	35
1.2.5.3.- Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)	36
1.2.5.3.1.- Metotrexate	36
1.2.5.3.2.-Otros fármacos modificadores de la enfermedad	36

1.2.5.4.- AntiTNF $\alpha$	37
1.2.5.4.1.- AntiTNF $\alpha$ y su implicación en la insuficiencia cardíaca avanzada	39
1.2.5.4.2.- Efecto beneficioso de los antiTNF $\alpha$ en la disfunción endotelial	39
1.2.5.4.3.- Cambios de perfil lipídico proaterogénico por los antiTNF $\alpha$	39
1.2.5.4.4.- Disminución de la resistencia a la insulina tras tratamiento con antiTNF $\alpha$	40
1.2.6.- Efecto antiinflamatorio de las estatinas en la AR	40
1.3.-Concepto de arteriosclerosis subclínica. Importancia de su diagnóstico precoz en la predicción del riesgo vascular	41
1.4.- Métodos de diagnóstico de arteriosclerosis subclínica	43
1.4.1.- Índice tobillo-brazo	43
1.4.2.- Ecografía carotídea	45
1.4.3.- Cuantificación de calcio coronario por tomografía axial computerizada	47
1.5.-Investigación de la arteriosclerosis subclínica en la AR	50
1.5.1.- Enfermedad vascular periférica	50
1.5.2.- Enfermedad carotídea	50
1.5.3.- Enfermedad coronaria	53
1.5.4.- Alteraciones electrocardiográficas	54
<b>2.- HIPÓTESIS</b>	
2.1.- Fundamentos	57
2.2.- Hipótesis de trabajo	59
<b>3.- OBJETIVOS</b>	
3.1.- Objetivo general	61
3.2.- Objetivos específicos	61
<b>4.- PACIENTES Y MÉTODOS</b>	
4.1.- Diseño y ámbito del estudio	63
4.2.- Pacientes	64

4.2.1.- Casos	64
4.2.1.1.- Criterios de inclusión	64
4.2.1.2.- Criterios de exclusión	64
4.2.2.- Controles	64
4.2.2.1.- Criterios de inclusión	64
4.2.2.2.- Criterios de exclusión	65
4.3.- Metodología	66
4.3.1.- Protocolo del estudio	66
4.3.2.- Variables clínicas	67
4.3.2.1.- Variables relacionadas con los factores de riesgo vascular	67
4.3.2.2.- Variables relacionadas con la enfermedad reumatológica	68
4.3.2.3.- Variables determinadas mediante evaluación clínica	69
4.3.3.- Determinaciones analíticas	70
4.3.4.- Variables calculadas	71
4.3.5.- Estudio de la enfermedad vascular periférica: Índice tobillo-brazo	72
4.3.5.1.- Protocolo de la prueba	72
4.3.5.2.- Variables determinadas mediante el Índice tobillo-brazo	73
4.3.6.- Estudio de la enfermedad vascular carotídea: ecografía carotídea	74
4.3.6.1.- Protocolo de la prueba	74
4.3.6.2.- Variables obtenidas mediante la ecografía carotídea	75
4.3.7.- Estudio de la enfermedad vascular coronaria: cuantificación calcio coronario por tomografía axial computerizada	80
4.3.7.1.- Protocolo de la prueba	80
4.3.7.2.- Variables obtenidas mediante la tomografía axial computerizada	81
4.4.- Análisis estadístico	83
4.5.- Consideraciones éticas y financiación	84
<b>5.- RESULTADOS</b>	
5.1.- Muestra de pacientes con AR	86
5.1.1.- Variables demográficas	86
5.1.2.- Evolución y severidad de la AR	86

5.1.3.- Tratamientos utilizados para la AR	88
5.1.3.1.- Analgésicos y antiinflamatorios	88
5.1.3.2.- Fármacos antiTNF $\alpha$	90
5.1.3.3.- Fármacos modificadores de la enfermedad	92
5.2.- Comparación con el grupo control	94
5.2.1.- Variables demográficas	95
5.2.2.- Factores de riesgo vascular	95
5.2.2.1.- Obesidad	95
5.2.2.2.- Tabaquismo	97
5.2.2.3.- Hipertensión arterial y frecuencia cardíaca	98
5.2.2.4.- Diabetes mellitas	99
5.2.2.5.- Dislipemia	100
5.2.2.6.- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular	101
5.2.3.- Función renal	101
5.2.4.- Parámetros inflamatorios	102
5.2.5.- Factor reumatoide	103
5.2.6.- Homocisteína y NTproBNP	103
5.2.7.- Estimación del riesgo vascular global	103
5.3.- Presencia de enfermedad vascular subclínica en ambos grupos	104
5.3.1.- Medición del Índice tobillo-brazo (ITB)	104
5.3.2.- Ecografía carotídea	105
5.3.2.1.- Medición del grosor íntima-media (GIM)	105
5.3.2.2.- Presencia de placas de ateroma	106
5.3.3.- Cuantificación del calcio coronario por tomografía axial computerizada	108
5.3.4.- Alteraciones electrocardiográficas	109
5.4.- Correlación y concordancia entre las diferentes técnicas vasculares	111
5.4.1.- Correlaciones	111
5.4.1.1.- Correlación del ITB medio con el GIM medio y máximo	111
5.4.1.2.- Correlación del ITB medio con la cuantificación del calcio coronario por volumen y superficie	111
5.4.1.3.- Correlación del ITB menor con el GIM medio y máximo	112
5.4.1.4.- Correlación del ITB menor con la cuantificación del calcio coronario por volumen y superficie	113
5.4.1.5.- Correlación del GIM medio con la cuantificación del calcio coronario por volumen y superficie	114
5.4.1.6.- Correlación del GIM máximo con la cuantificación del calcio por volumen y superficie	115



5.4.2.- Concordancia de la afectación vascular entre territorios	116
5.5.- Determinantes de la presencia de enfermedad vascular subclínica	120
5.5.1- Efecto del sexo	120
5.5.1.1.- Efecto del sexo sobre el ITB	120
5.5.1.2.- Efecto del sexo sobre el GIM	121
5.5.1.3.- Efecto del sexo sobre la cuantificación del calcio coronario	122
5.5.2.- Relación con la edad	123
5.5.2.1.- Efecto de la edad sobre el ITB	123
5.5.2.2.- Efecto de la edad sobre el GIM	123
5.5.2.3.- Efecto de la edad sobre la cuantificación del calcio coronario	124
5.5.3.- Obesidad general y central	125
5.5.4.- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular	126
5.5.5.- Hábito tabáquico	126
5.5.6.- Hipertensión arterial	127
5.5.7.- Diabetes mellitus	128
5.5.8.- Hipercolesterolemia	130
5.5.9.- Función renal	132
5.5.10.-Parámetros inflamatorios	132
5.5.11.-Homocisteína y NTproBNP	133
5.6.- Relación de las características específicas de la AR con la enfermedad vascular subclínica	135
5.6.1.- Tiempo de evolución evolución y actividad de la AR	135
5.6.2.- Marcadores analíticos de inflamación	136
5.6.3.- Relación entre la enfermedad vascular subclínica y el tratamiento farmacológico	137
5.6.3.1.- Analgésicos y AINE's	137
5.6.3.2.- Esteroides	137
5.6.3.3.- AntiTNF $\alpha$	138
5.6.3.4.- Fármacos modificadores de la enfermedad	138

## **6.-DISCUSIÓN**

6.1.- Composición y representatividad de la muestra	141
6.1.1.- Características demográficas en ambos grupos	141
6.1.2.- Características específicas de los pacientes con AR	141
6.2.- Prevalencia de factores de riesgo clásicos	145
6.3.- Frecuencia de enfermedad vascular subclínica	148
6.3.1.- Enfermedad vascular subclínica periférica	148
6.3.2.- Enfermedad vascular subclínica carotídea	149
6.3.3.- Enfermedad vascular subclínica coronaria	151
6.3.3.1.- Cuantificación de calcio coronario por TAC	151
6.3.3.2.- Alteraciones electrocardiográficas	152
6.4.- Grado de correlación y concordancia entre las diferentes técnicas vasculares	153
6.5.- Factores de riesgo vascular clásicos como determinantes de enfermedad vascular subclínica en ambos grupos	156
6.6.- Factores relacionados con la AR	159
6.6.1.- Variables clínicas y parámetros analíticos	159
6.6.2.- Influencia de los fármacos	160
<b>7.- CONCLUSIONES</b>	163
<b>8.- BIBLIOGRAFÍA</b>	166
<b>9.- ANEXO 1: Documentación de información al paciente y consentimiento informado</b>	186
<b>10.- ANEXO 2: Cuestionario de factores de riesgo vascular</b>	190
<b>11.- ANEXO 3: Cuestionario de enfermedad reumatológica</b>	193
<b>12. - ANEXO 4: Abreviaturas</b>	195

## **RESUMEN EN INGLÉS**

**BACKGROUND:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease characterized by erosive synovitis that involves peripheral joints and implicates an important influence in the quality and the hope of life. In addition, on the last two decades several studies showed an increased prevalence of coronary and stroke disease and also the cardiovascular (CV) disease represents the principal mortality cause in RA patients; in both male and female subjects. Also, CV mortality prevalence is higher in patients with a younger age than in the general population; so it's established an accelerated atherosclerosis in this disease.

This accelerated atherosclerosis cannot be explained only by classical CV risk factors, so several mechanism have been proposed. In fact, the inflammation that characterizes AR is probably the most important mechanism. In this way, some studies have described elevations of C reactive protein (CRP) levels in RA patients; a endothelial dysfunction marker, not only at the active RA but also at the inactive periods. Indeed, expanded populations of CD4+CD28- T cells have been demonstrated in the peripheral blood of RA patients and they have als been demonstrated in blood and atherosclerotic plaque of patients with unstable angina pectoris. In the inflammatory mechanism, multiple cytokines, including tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) and IL-1, produced at the rheumatoid synovium have also had an important role.

These circulating cytokines produce directly endothelial dysfunction inducing adhesion molecules expression (ICAM-1, VCAM-1), oxidative stress and a prothrombotic state. After these mechanisms have been activating, the earliest cells to adhere to the endothelium are monocytes, which migrate to subendothelial layers and differentiate into macrophages. Active macrophages and T lymphocytes induce a variety of inflammatory mediators including cytokines, TNF $\alpha$ , growth factors, adhesion molecules and matrix metalloproteinases. This results in further recruitment of inflammatory cells, migration and proliferation of endothelial and smooth muscle cells, plateted aggregation, loss of endothelial nitric oxide and release of oxygen free radicals. On the other hand, nowadays all these stages are considered the atherosclerosis plaque formation model so it shares many features with the pathology of RA.

The drug used to the RA treatment and the new CV risk factors are two mechanisms, added to inflammation and classical CV risk factors, that contributed to accelerated atherosclerosis. In this way, is known that dislipemia is an important risk factor for atherosclerotic coronary disease heart disease in the general population, but it has also been evaluated in RA patients. The most consistent finding has been decreased levels of HDL cholesterol in active or untreated RA in both male and female subjects. Lipoprotein (a) is considered a new independent CV risk factor for coronary disease, and elevated levels have demonstrated in RA patients with both active and treated disease. Also high homocysteine levels have been detected in RA patients because of its relationship with metotrexate. A newest CV risk factor used in heart failure diagnostic is the brain natriuretic peptide (BNP); and some studies showed a relation between EKG changes and high levels in RA patients without previous heart disease. The prevalence of other classical CV risk factors like smoking, diabetes and hypertension are not clearly increased in RA patients.

In addition, new CV risk factors like insuline resistance, a prothrombotic state (elevate fibrinogen levels) and microalbumine elevation are also been demonstrated in RA patients. The RA treatment also increases CV risk. The conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are increasingly being replace by cyclooxygenase 2 (COX-2) in RA. This drugs have been studied in these patients in the Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) study, which was designed to compare the gastrointestinal tolerability of rofecoxib with that of naproxen, there was a 4-fold increase in the myocardial infarction rate in the rofecoxib group. In addition, metrotexate and cortocosteroids have a double and different CV effect. Metrotexate treatment was associated with improve survival in some studies, but on the other hand, increase homocysteine levels, so it has been associated with an increase mortalituy risk in patients with preexisting atherosclerosis. Also, corticosteroids could increase CV risk by deleterious effects on lipids, glucose metabolism and blood pressure, but in RA patients could also decrease the risk of atherosclerosis by controlling inflammation.

Early intervention studies are needed to test whether disease control and vascular risk modification will decrease atherosclerosis prevalence and CV mortality in RA patients. Statins have demonstrated decrease RA activity at the Trial of Atorvastatin In Rheumatoid Arthritis (TARA) study. Also, different diagnostic methods have test in these patients to detect vascular disease at a subclinical stage. This methods are carotid ultrasound, coronary calcium by electrom-beam computed tomography (CT) and ankle-brachial index (ABI).

Population studies have demonstrated that peripheral artery presence is related with more coronary and carotid atherosclerosis disease prevalence; so it's considered as an independent CV predictive. The ABI has been demonstrated the best subclinical lower limb arterial disease diagnostic method. Also, a high peripheral atherosclerotic disease has already established in RA patients in several studies, comparing with healthy subjects. It has been related with more accumulative glucocorticoid doses (as a disease severity marker). The arteries obstruction ( $ABI \leq 0,9$ ) and incompressibility ( $ABI > 1,3$  or  $1,4$ ) are the two index that are been analysed in these patients.

Subclinical coronary disease prevalence has also been analysed in our study and we had used coronary calcium by CT and the electrocardiogram (EKG). There's accumulating evidence that coronary artery calcification may be predictive of the risk of both myocardial infarction and death due to coronary artery disease. Some studies have already used this method in patients with systemic lupus erythematosus (LES) and RA; demonstrating more calcium score than in the general population.

On the other hand EKG changes have been study. The presence of a QT interval enlargement (QT value  $\geq 0,45$  seconds) and QT dispersion corrected by heart rate (QTd-c) are also been established as a non invasive test predictive of sudden death. The EKG changes are been analysed in RA patients, and these studies have shown QT enlargement comparing with general population.

Finally, measurement of the intima-media thickness (IMT) and plaque presence of the far wall of the common carotid artery by high resolution ultrasonography has been established as a clinically useful index for identify early stage atherosclerosis, and both are strongly correlated with the presence of coronary artery diseases. Several studies have used this non invasive method and they demonstrated more IMT and plaques presence than in healthy subjects, mainly associated with RA evolution period.

**OBJECTIVES:** In this study our main objective is to determinate the subclinical atherosclerosis disease prevalence at the peripheral, coronary and carotid territory by ABI, coronary calcium score by CT and EKG, and by carotid ultrasound respectively; in RA patients compared with healthy controls; and it's relationship with disease characteristics. The secondary objectives are to investigate the presence of classical and new CV risk factors in RA patients and analysed the different non invasive diagnostic methods application.

**PATIENTS AND METHODS:** Seventy-three unselected RA patients were enrolled in the study. Controls were patients with osteoarthritis that were been followed at our hospital rheumatology consultant. Both groups were matched by age and sex and we included patients that had been diagnosed before the study of any classical CV risk factor but we excluded those who had ever had whatever CV clinical event.

We measured clinical characteristics of the rheumatology disease and classical CV risk factors by a personal interview at the consultant. Referring the rheumatology characteristics, we asked about time of evolution, disease activity score (DAS 28), clinical systemic involvement and time and accumulative doses of the different drugs used for the RA treatment. Also, we asked about previously risk factors presence like dislipemia, diabetes mellitus, smoking, hypertension and soon family CV death; with this information we calculated the Framingham global coronary risk. In addition, we weigh and fit each patient to calculated body mass index (BMI). Systolic and diastolic pressures were also measured as the waist perimeter analysed the central adiposity. Also we have made blood test and we analyzed cholesterol, inflammatory markers like CPR, ESR, fibrinogen, haptoglobine and new CV risk factors that included lipoprotein (a), homocysteine, and aminoterminal portion of proBNP.

Afterwards, the ABI, the IMT and plaque presence, QT enlargement and calcium score were measured. The ABI was measured at the posterior tibial and dorsal pedal arteries in both groups. We have choose the lowest and the medium ABI values; considering an ABI value  $\leq 0,9$  as indicative of artery obstruction. Also, IMT and plaque presence were analysed in both groups by ultrasonographic examination of the common carotid, carotid bulb and internal carotid. We have chosen the IMT medium and maximum values between de six measures (Ross method) and also we study not only the plaque presence, but also the ultrasound plaque score and the hemodynamic plaque grade. IMT values indicate of carotid atherosclerosis disease were those similar of the 75 percentile value comparing with a study in the Spanish community; according to sex and age.

Finally, we have made an EKG and we measured calcium score to evaluate subclinical coronary atherosclerosis in both groups. Coronary artery calcification was measured by electron beam CT and was calculated according to the Agatston and volume (Callister method) score. Values of calcium score  $> 100$  were related with coronary atherosclerosis disease. At the EKG we analysed the presence of arrhythmias, ventricular hypertrophy, QT interval enlargement, QTd-c and also Q pathologic wave (indicates old infarction).

**RESULTS:** Both groups were composed by 52 female and 21 male, with similar ages (54,8 years in RA group and 55,2 years in controls). Patients with RA had a median evolution time of 7,81 years, so the majority had less than 10 years of disease evolution. In addition, we used the DAS 28 scale to measure the disease activity; and the median value was 3,2, it means a moderate disease activity. Also, the 24,6% RA patients had extraarticular affection; in this way rheumatoid nodules were the most frequent. It's important the therapeutic intensity necessary to control RA in our patients; the 57,6% were taken NSAID at the time of the study; 64,4% were taken steroids and 59 patients were taken metotrexate and 29 leflunomide. Biological antiTNF $\alpha$  drugs had been used by the 31,5% of our RA patients, an important proportion because these are the newest RA therapy.

Comparing classical CV risk factors between both groups, the control group had significantly more dyslipemic (12,3% in RA patients and 34,2% in controls)( $p=0,002$ ) and peripheral obesity (BMI 27,3 kg/m<sup>2</sup> in RA patients and 29 in controls)( $p=0,04$ ). The controls also had more hypertension proportion; but this difference was not statistically significant. There were no differences in smoking habit, and functional kidney markers, between both groups. Only 5 patients had diabetes diagnosed before the study, 4 of them from control group. In addition, inflammatory markers (fibrinogen, ESR, haptoglobin and CRP), rheumatoid factor (RF) and homocysteine values were significantly greater in RA group( $p=0,001$  for all); but they didn't have any relationship with subclinical vascular disease. On the other hand, NTproBNP was significantly related with more calcium score and EKG changes.

Comparing both groups, RA patients had significant less ABI lowest value ( $p=0,001$ ) and ABI medium value ( $p=0,001$ ) than in control group. In addition, 6,8% RA patients showed obstructive peripheral disease and only 1,4% in the control group ( $p=0,21$ ). Sex and the age at the study time had significant correlation ( $p=0,03$  and  $0,009$  respectively) with ABI lowest value, but none of them with artery obstruction. It's remarkable that 23 dyslipemic patients taking statins treatment (a severity disease marker) had subclinical peripheral disease. Among RA patients, only metotrexate treatment had correlation with ABI lowest value ( $p=0,04$ ); but none of antiinflammatory markers, disease duration or accumulative steroids treatment had any relationship with subclinical peripheral disease.

Subclinical atherosclerosis carotid disease has also been studied. Comparing both groups, they were no differences in IMT medium and maximum value between both groups (median of 0,7 mm for both). Control group had more IMT values indicative of vascular disease proportion (48% upon 45% in RA patients) without significance. Also, they were no differences in plaques number, but ecography ultrasound score and plaque grade were more prevalent and had strongly tendency to the significative in control group.

Among both groups, female sex ( $p=0,02$ ), the age at study time ( $p=0,001$ ), peripheral ( $p=0,002$ ) and central ( $p=0,001$ ) obesity, hypertension ( $p=0,005$ ) and statin treatment ( $p=0,045$ ) had correlation with pathological IMT values, so this non invasive method in our study reflects better than others the classical CV risk factors damage to the vessel. The pathological IMT value was also more prevalent in diyslipemic patients, but without significance. On the other hand, non of the RA characteristics had any relation with IMT value.

In both groups most of the patients didn't show coronary artery calcification (Agatston and volume score=0). Also, in patients with coronary calcium score was detected, they were no differences between RA patients (median 1,8; interquartile range [IQR]=0,5-2,3) and control group (median 1,4; interquartile range [IQR]=1,2-2,1)( $p=0,59$ ). On the other hand, RA patients had more pathological Agatston and volume score (value>100 for both)(17% and 19,2% respectively) than in controls (11% for both) without significance. Only the age at the study time had a significance correlation ( $p=0,001$ ) with coronary calcium score, but none of the other classical CV risk factors had any relationship in both groups. Among RA patients, disease duration ( $p=0,008$ ), steroid ( $p=0,010$ ) and metotrexate ( $p=0,049$ ) treatment were correlated with more coronary calcium score.

Moreover, the QT interval enlargement and QTd-c were significative more prevalent ( $p=0,001$  and 0,021 respectively) in RA patients. In addition, whatever EKG changes was also more frequent in the RA group ( $p=0,023$ ). Finally, among both groups, patients with a Q pathological wave at the EKG had significative more pathological calcium score.

**CONCLUSIONS:** 1) RA patients had lowest ABI values; they represent peripheral vascular disease. 2) It is not frequently coronary calcification in both groups; but RA patients show more calcium score related with coronary presence. 3) In RA patients EKG changes are more frequently than in controls; mainly the QT interval enlargement and QT d-c. 4) A Q pathological wave at the EKG is associated with higher calcium score values. 5) NTproBNP values are related with EKG changes and QT enlargement; also have significantly relation with more coronary calcium score. 6) Carotid subclinical disease is frequent in both groups, but the rheumatoid disease impact is lower than in other vascular territories; probably because of classical CV risk factors influence. 6) Subclinical disease at whatever of the three territories, is a good predictive of vascular disease in the others. 7) In both groups the characteristic with more influence in the vascular disease is the age at the study time; in whatever vascular



territory. 8) The inflammatory markers and the rheumatoid disease activity, could be modified by the treatment anti-inflammatory effect, and explains the no relationship with vascular disease. 9) The RA characteristic that has more influence in the vascular disease is the evolution time; that also is related with the patient age.

# INTRODUCCIÓN

### **1.1.- Impacto de la enfermedad cardiovascular sobre la morbilidad y mortalidad en la artritis reumatoide**

Está bien establecido que en las enfermedades autoinmunes se produce un proceso inflamatorio sistémico crónico que afecta predominantemente a las articulaciones, dando lugar a un importante impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con unos considerables costes socioeconómicos<sup>(1)</sup>. Añadido a esta realidad, en los últimos años se ha observado también una disminución en la esperanza de vida<sup>(2,3)</sup>; debido a las complicaciones de la propia enfermedad o como consecuencia de los tratamientos empleados; siendo los predictores más importantes de mortalidad la presencia de factor reumatoide (FR), el Health Assessment Questionnaire (HAQ), y las manifestaciones extraarticulares. Ante este aumento de mortalidad, se han realizado estudios de los factores pronósticos y de las causas de muerte; escogiendo como modelos de enfermedades autoinmunes a la artritis reumatoide (AR) y al lupus eritematoso sistémico (LES).

En la mayoría de estudios realizados en la AR, se ha descrito una elevada mortalidad en relación con la población general o grupos control. Fundamentalmente se trata de estudios de cohortes prospectivas realizadas con pacientes incluidos en hospitales, sin implicar necesariamente que estuvieran hospitalizados, con un periodo de seguimiento que oscila entre los 3 y los 35 años; minoritariamente existen estudios descriptivos y casos y controles. La medida más utilizada para cuantificar el impacto de la mortalidad de los pacientes con AR es la tasa de mortalidad estandarizada (TMS); descrita como la relación existente entre la mortalidad observada y la esperada<sup>(4)</sup>.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es descrita como la principal causa de muerte en los pacientes con AR en la mayoría de los estudios (tabla 1); con TMS en un intervalo entre 0,87 y 3, lo que equivale a una media de 1,70<sup>(5)</sup>. Es tan importante la influencia de la ECV en la morbilidad y mortalidad de la AR que se estima el acortamiento en la esperanza de vida en unos 3-18 años en estos pacientes en relación con la población general; por lo que se ha comparado con una esperanza de vida semejante a padecer una enfermedad de Hodgkin estadio IV o una enfermedad coronaria de tres vasos<sup>(6-8)</sup>. Este aumento de mortalidad debido a la ECV en la AR, tiene lugar tanto en hombres como en mujeres<sup>(9)</sup>. Por otro lado, dentro de las causas de muerte por ECV se ha descrito a la cardiopatía isquémica como la más frecuente, seguida de la enfermedad cerebrovascular. Así, Wolfe et al<sup>(10)</sup> en un estudio con 3.501 pacientes observaron que la principal causa de muerte en pacientes con AR era la ECV con una TMS de 2,26. A su vez, Wallberg-Jonsson<sup>(11)</sup> también observaron que la causa más frecuente de mortalidad era la ECV en un 53% de los casos, y de éstas la más frecuente la cardiopatía isquémica con un 30%.

	Número de pacientes	Seguimiento (años)	Número de muertes	Tasa de mortalidad estandarizada	Causas de muerte (%)						
					Cardio-vascular	Infección	Neoplasia	Renal + Urogenital	Gastro-intestinal	Artritis reumatoide	Otras
Cobbs et al, 1953 <sup>5</sup>	583	9,6	137	1,32	37	25	11	10	6	3	8
Duthie et al, 1964 <sup>7</sup>	307	9	75	2,14	46	15	13	17	8	–	1
Uddin et al, 1970 <sup>10</sup>	475	12	94	1,29	51	19	8	2	2	2	16
Prior et al, 1984 <sup>15</sup>	489	11	199	3	39	16	15	3	6	17	4
Vandenbrocke et al, 1984 <sup>16</sup>	209	25	165	1,09	43	14	20	6	3	10	4
Mutru et al, 1985 <sup>17</sup>	1.000	10	352	–	47	10	12	12	–	8	11
Fries et al, 1985 <sup>18</sup>	805	12	226	1,50	41	13,7	14,1	3,1	6,6	8,8	12,7
Mitchell et al, 1986 <sup>19</sup>	805	12	233	1,51	43	13	13	3	4,5	7	16,5
Scott et al, 1987 <sup>8</sup>	112	20	37	–	35	27	16	8	–	–	14
Reilly et al, 1990 <sup>2</sup>	100	25	63	1,4	46	17	13	2	–	19	3
Wolfe et al, 1994 <sup>21</sup>	3.501	35	922	2,26	47,1	20,1	11,3	1,2	5,7	1,3	13,3
Pincus et al, 1994 <sup>3</sup>	75	15	34	1,62	44	15	21	–	6	3	11
Wallberg-Jonsson et al, 1997 <sup>23</sup>	606	16	265	1,57	53	2	14	2	6	–	23
Symmons et al, 1998 <sup>24</sup>	448	21,5	266	2,7	39,1	2,6	16,9	3,8	4,9	–	32,7

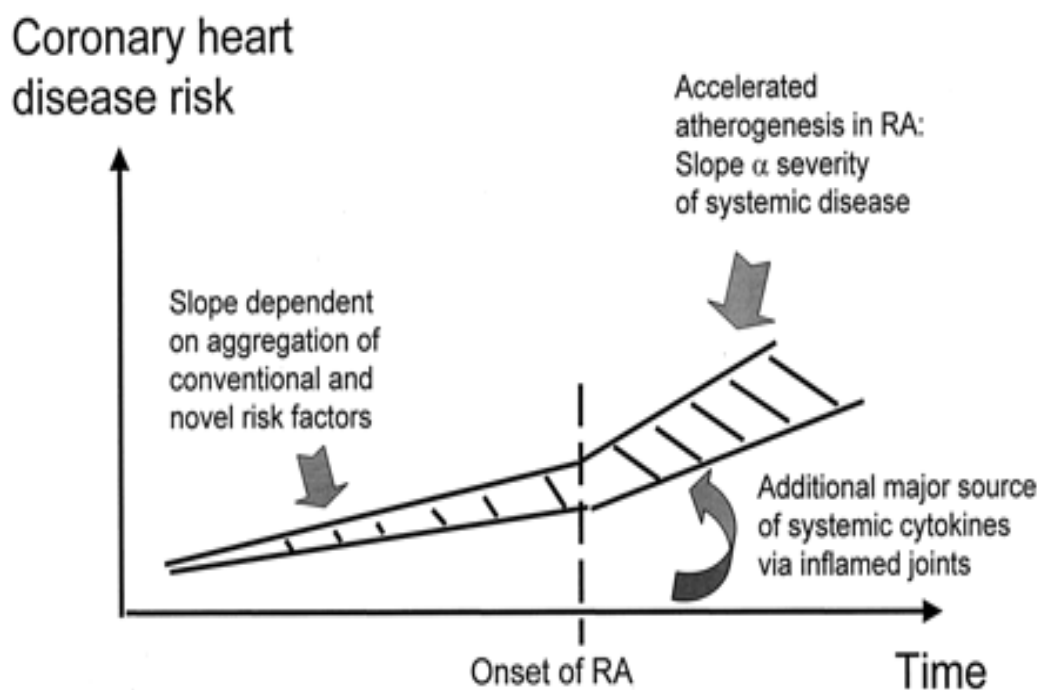
**Tabla 1.** Estudios de mortalidad y causas de muerte en pacientes con artritis reumatoide

\* Tomada de referencia 2.

Esta preocupación de la influencia de la ECV en la mortalidad de los pacientes con AR, ha continuado durante estos primeros años del comienzo del siglo XXI. Así, destaca un estudio realizado en Rochester (Minnesota) en el año 2005<sup>(12)</sup> en donde se escogió una cohorte de 603 pacientes con AR residentes en dicha localidad de los cuales el 73% son mujeres, con una edad media de 58 años; y se realiza un seguimiento durante 15 años. Se observó que en 176 pacientes de los 354 fallecidos, la causa de muerte fue la ECV, principalmente en pacientes con datos de inflamación sistémica (velocidad de sedimentación globular elevada), de forma estadísticamente significativa e independientemente de los factores de riesgo tradicionales. En contraposición al aumento mantenido de la mortalidad secundaria a ECV en la AR, en los últimos años se ha observado una disminución de esta influencia. Así, en un estudio realizado con una cohorte de 3.862 pacientes<sup>(13)</sup> con AR seguidos durante 15 años, se observó que la mortalidad por cardiopatía isquémica a lo largo de los años de seguimiento iba disminuyendo, coincidiendo con el uso de fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexate.

En el LES, como enfermedad inflamatoria crónica sistémica, también se ha estudiado la importancia de la ECV como causa de mortalidad<sup>(14)</sup>. Así, Urowitz et al<sup>(15)</sup> fueron los primeros en señalar la importancia de la ECV en la evolución a largo plazo de los pacientes con LES; describiendo un patrón bimodal de mortalidad, de tal forma, que la mortalidad inicial fue debida a la actividad de la enfermedad o a infecciones mientras que las muertes tardías (a los 9 años del diagnóstico) fueron debidas a cardiopatía isquémica. A partir de la década de los 80 la mortalidad atribuible a ECV se situó entorno al 20%, según el número de pacientes de la serie, pero recientemente se han encontrado mortalidades atribuibles a ECV de un 75%<sup>(16,17)</sup>.

En resumen, actualmente se considera a la AR como una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, que no sólo influye en la calidad de vida de los pacientes que la padecen; sino que además se asocia con una disminución en la esperanza de vida. En los últimos años se ha observado que este aumento de mortalidad es debido a la ECV, al igual que en la población general, pero con una TMS superior en estos enfermos; afectando a ambos sexos. Dentro de la ECV, destaca la cardiopatía isquémica seguida de la enfermedad cerebrovascular; independientemente de factores de riesgo tradicionales. Por tanto, en la AR se produce una *arteriosclerosis acelerada*, que puede ser explicada por el propio proceso inflamatorio sistémico<sup>(18)</sup> como veremos en los siguientes apartados; considerándola como un factor de riesgo vascular (ver figura 1).



**Fig 1.** Antes del diagnóstico de AR, los factores de riesgo vascular clásicos son los más influyentes en la ECV; pero tras el diagnóstico de la enfermedad es la inflamación sistémica la que explica la arteriosclerosis acelerada.

\* Tomada de referencia 35.

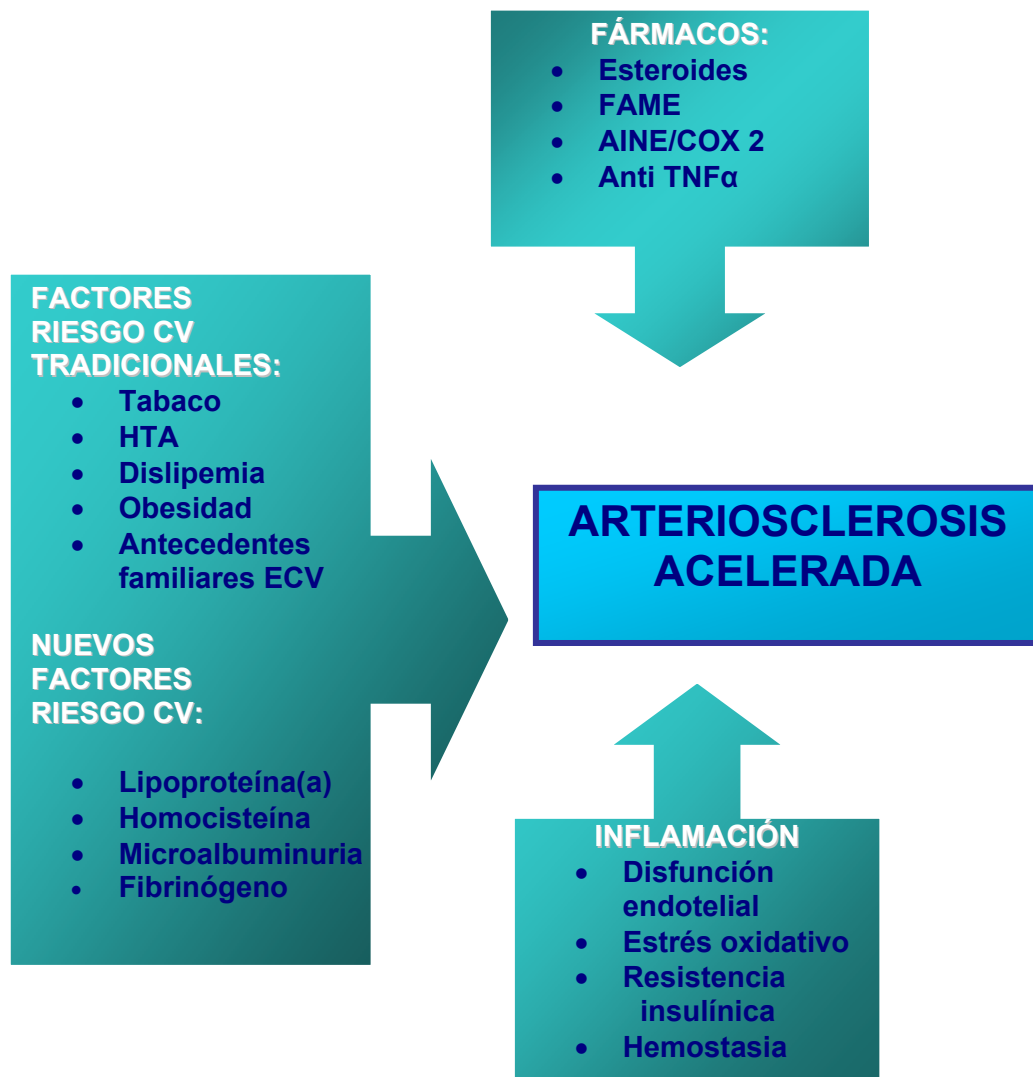
## 1.2.- Patogenia de la arteriosclerosis acelerada en la AR

La causa de la elevada y prematura mortalidad en los pacientes con AR no se conoce con exactitud. Actualmente, se tiene el concepto que en la arteriosclerosis acelerada influyen varios mecanismos entre los que destacan: los factores de riesgo vascular tradicionales, los nuevos factores de riesgo vascular, el efecto dual de los fármacos utilizados para tratar la enfermedad, como posteriormente veremos, y el fenómeno inflamatorio (ver figura 2).

Este último mecanismo es considerado actualmente como el que mejor explica la arteriosclerosis acelerada; basándonos en la teoría actual de que **la placa de ateroma básicamente es un proceso inflamatorio**<sup>(19-22)</sup> en el que intervienen elementos celulares y moleculares presentes en la fisiopatología de la AR como posteriormente se explicará. Se podría pensar que la afectación arterial en la enfermedad autoinmune es debida a un fenómeno de vasculitis, más que a una arteriosclerosis precoz. Este hecho ha sido también estudiado aunque es difícil ya que para ello es necesario realizar autopsias y estudios anatomopatológicos de las arterias de pacientes que fallecen por ECV. Los hallazgos patológicos que se encontraron en los diferentes estudios incluyeron la pericarditis, miocarditis, angiítis, lesiones granulomatosas y depósitos de amiloide pero con una frecuencia muy inferior a la esperada y que no justifica la muerte por causa cardiovascular. Así, Van Albada-Kuipers et al<sup>(23)</sup> en una serie de 173 autopsias hallaron 17 vasculitis sistémicas de los cuales sólo 4 tenían afectación coronaria, o Karten<sup>(24)</sup> que realizó 102 autopsias, detectando a 6 con vasculitis sistémicas con 1 caso con vasculitis coronaria.

Por otro lado, se ha postulado que en la arteriosclerosis acelerada pueda influir un factor hereditario; semejante al que se produce en la población general. Así, en un estudio realizado recientemente en Suecia<sup>(25)</sup> con 10.805 pacientes con AR con una edad entre los 16 y los 67 años, seguidos durante 10 años; se observó que el tener antecedentes de historia familiar de ECV estaba asociado con un incremento de más del 70% de muerte por ECV en relación con los que no tenían dicho antecedente; lo que representó una TMS para cardiopatía isquémica del 2,9%.

Finalmente, este exceso de mortalidad justifica el estudio de factores de riesgo y la utilización de métodos diagnósticos con la finalidad de detectar en el momento más precoz posible aquellos pacientes con mayor riesgo e instaurar terapéuticas más agresivas para disminuir la actividad inflamatoria intrínseca a la propia enfermedad. Así, se están realizando numerosos estudios a lo largo de la última década en pacientes con LES y AR con métodos de diagnóstico de arteriosclerosis subclínica. Destaca la ecografía carotídea para el diagnóstico de arteriopatía cerebrovascular subclínica midiendo el grosor íntima-media (GIM); la cuantificación de calcio coronario por TAC para estudio de arteriopatía subclínica coronaria y el índice tobillo-brazo (ITB) para el estudio de arteriopatía periférica. En los siguientes apartados se describirán estos métodos diagnósticos y su aplicación en la AR.



**Fig 2.** Mecanismos de arteriosclerosis acelerada en la artritis reumatoide

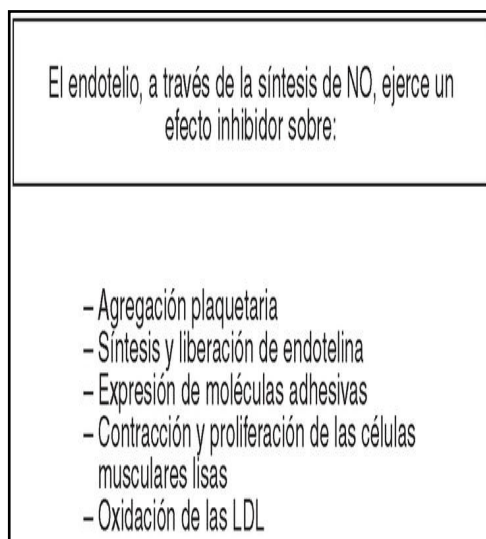
### **1.2.1.- *Mecanismos inflamatorios de la formación de la placa de ateroma***

La enfermedad arteriosclerótica está caracterizada por el engrosamiento y endurecimiento arterial debido a la acumulación en el espacio subendotelial de material lipídico, tejido fibroso y depósitos de calcio; dando lugar a la reducción del lumen arterial con el consiguiente desarrollo de eventos isquémicos. Por tanto, la arteriosclerosis es una entidad patológica única que afecta a diferentes territorios arteriales del organismo.

Actualmente se ha comprobado claramente que el riesgo de presentarse un evento isquémico depende fundamentalmente de la composición de las lesiones arterioscleróticas y no tanto del grado de estenosis arterial como se creía clásicamente. Así, se han postulado diferentes teorías sobre el origen y desarrollo de la placa de ateroma, siendo las más aceptadas la teoría lipídica y la trombogénica. La teoría predominante actualmente es la teoría multifactorial que engloba a las anteriores; y que se basa en la idea de que la formación de la placa de ateroma es principalmente un fenómeno inflamatorio. A continuación se describen las fases de este proceso, que posteriormente se relacionarán con el proceso proaterogénico presente en las enfermedades autoinmunes, escogiendo a la AR como modelo. Las fases son: la disfunción endotelial, la acumulación y oxidación de lipoproteínas, reclutamiento de leucocitos, la formación de células espumosas, síntesis de los componentes de la matriz extracelular y apoptosis.

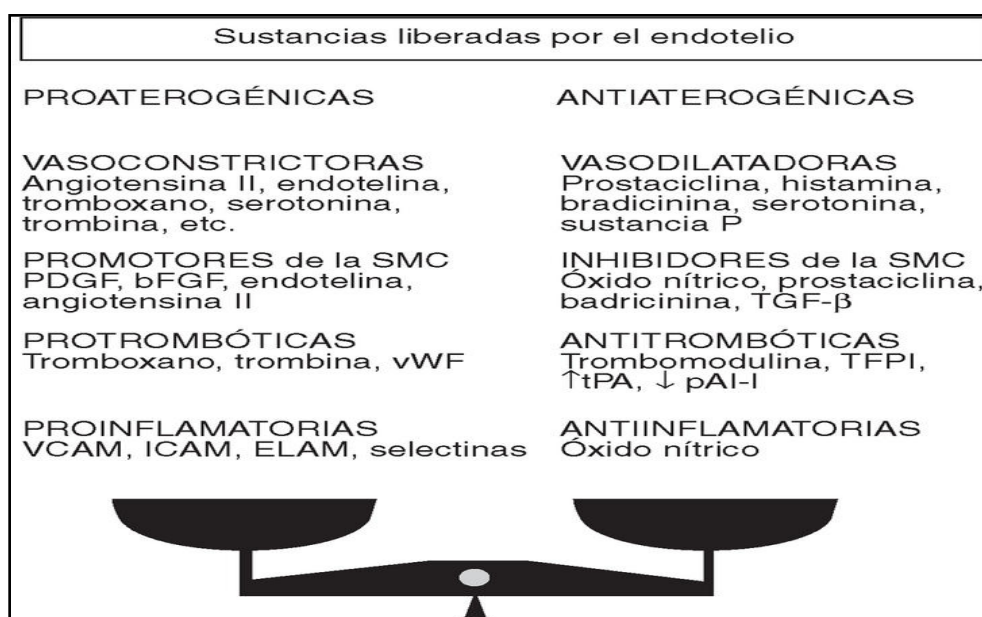
El pilar sobre el que se fundamenta el origen de la lesión arteriosclerótica es la disfunción endotelial. El endotelio actualmente es considerado como fuente y diana para una serie de agentes vasoactivos, de tal forma que tiene acción endocrina y paracrina, no únicamente sobre el endotelio sino también sobre las células musculares lisas vecinas. Estas acciones las realiza mediante el óxido nítrico (NO), tras la activación de la NO sintasa (eNO), con un predominante efecto protector frente a la arteriosclerosis; ya que inhibe la agregación plaquetaria, oxidación de LDL, expresión de moléculas de adhesión, etc (ver figura 3). Además, mantiene un equilibrio entre procesos bioquímicos pro y antiaterogénicos (ver figura 4).





**Fig 3.** Procesos regulados por endotelio sano a través del NO

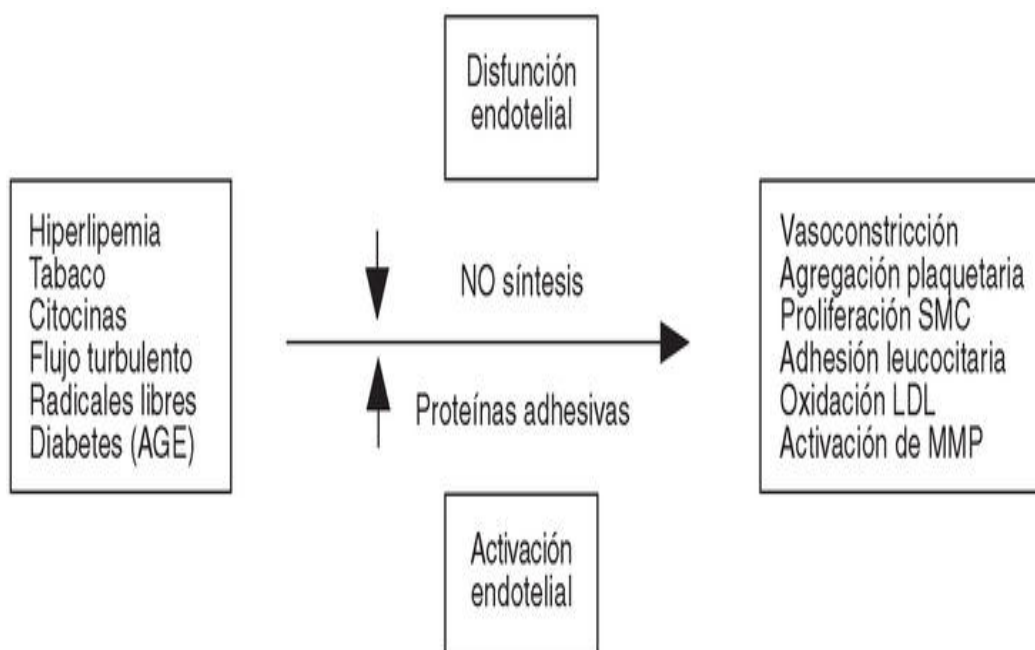
\* Tomada de referencia 19.



**Fig 4.** Mecanismo protector del endotelio al mantener un equilibrio entre sustancias pro y antiaterogénicas

\* Tomada de referencia 19.

La disfunción endotelial induce una disminución en la síntesis de NO con la consiguiente reducción de sus actividades beneficiosas dando lugar a un ambiente proarteriosclerótico. Esta disfunción endotelial está determinada por la presencia de factores de riesgo vascular (ver figura 5) como la hiperlipidemia, tabaco, diabetes, radicales libres, etc; pero otro elemento favorecedor de esta alteración en la funcionalidad endotelial es la presencia de las fuerzas de cizalladura o *shear rate*, resultantes de la velocidad de la sangre y el radio vascular. Así, en las zonas arteriales de *shear rate* bajo (áreas de curvatura o puntos de bifurcación del sistema arterial) son más propensas a desarrollar lesiones arterioscleróticas<sup>(26,27)</sup>.

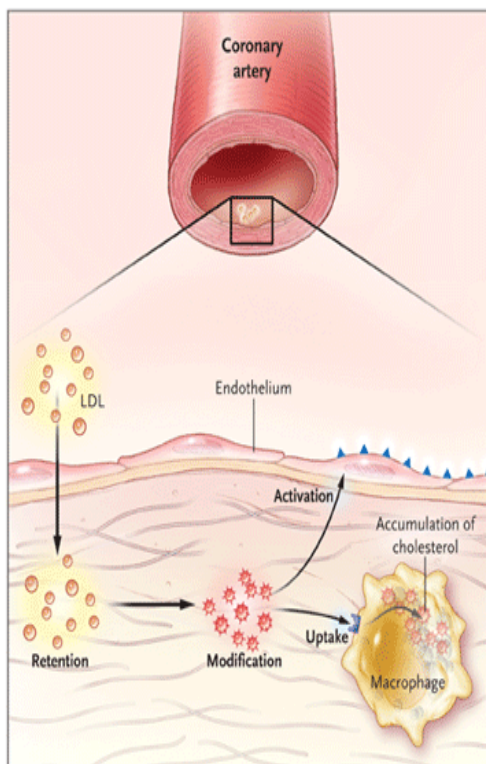


**Fig 5.** Factores de riesgo vascular y disfunción endotelial.

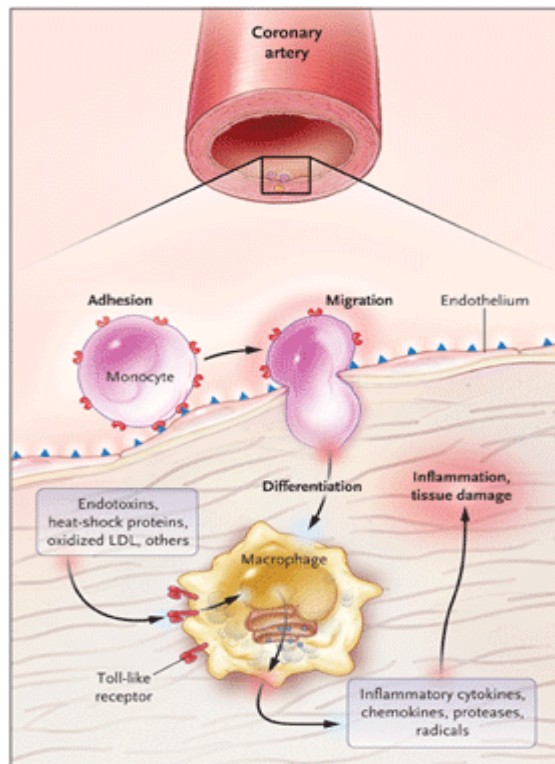
*\* Tomada de referencia 19.*

La disfunción endotelial permite una mayor permeabilidad del endotelio a proteínas plasmáticas; principalmente para las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que se convertirán en los principales protagonistas del proceso inflamatorio proaterogénico. Por tanto, el siguiente paso es la acumulación, modificación y oxidación de las LDL. Éstas se acumulan en la capa íntima arterial debido tanto a la mayor permeabilidad endotelial como a su interacción con componentes de la matriz extracelular a través de la apoB, que facilitarían su presencia en la pared arterial<sup>(28)</sup>. Una vez interiorizadas en el espacio subendotelial, las LDL son muy sensibles a su transformación mediante lipólisis, agregación y oxidación a través de radicales libres, al no poder estar en contacto con agentes antioxidantes (ver figura 6).

Esta transformación de las LDL es un estímulo inflamatorio muy importante para el endotelio; así, su activación da lugar a la expresión de unas proteínas adhesivas de la superfamilia de las selectinas (L-selectina y P-selectina); iniciándose la fase de reclutamiento de leucocitos. Estas proteínas se unen a los carbohidratos de la superficie de leucocitos y estimulan la migración de los monocitos del torrente sanguíneo hacia la superficie endotelial donde se van a adherir. Tras la expresión de selectinas, se produce la expresión de otro tipo de proteínas adhesivas, las ELAM (endotelio-leucocito adhesión moléculas: ICAM-1 y VCAM-1). Éstas facilitan la migración de los monolitos-linfocitos adheridos a la pared endotelial (figura 7).



**Fig 6.** Efectos de las LDL modificadas



**Fig 7.** Adhesión e internalización del macrófago.

Importancia de su transformación a célula espumosa.

\* Tomadas de referencia 20.

Tras su interiorización, los monocitos/macrófagos de la pared se transforman en macrófagos espumosos, al incrementar su contenido lipídico tras fagocitar las LDL oxidadas acumuladas en la pared arterial, y representan el componente celular más importante de la estría grasa (ver figura 6) <sup>(29,30)</sup>. La interiorización de las LDL oxidadas en los macrófagos se realiza a través de tres tipos de receptores. Por un lado el receptor de LDL clásico <sup>(30)</sup> que es regulable por los valores de colesterol intracelular; otros receptores son los *scavengers* que interioriza el material lipídico por un mecanismo no regulable. Estos mecanismos no regulables se caracterizan porque en tanto y en cuanto las células estén en un medio rico en material lipídico, continuarán interiorizándolo independientemente del contenido lipídico intracelular. Finalmente, otro receptor que va a ser básico en el proceso inflamatorio es el *toll-like receptor* (también presente en células dendríticas, mastocitos y células endoteliales); se caracteriza por iniciar una cascada de señales proinflamatorias como citocinas, proteasas y radicales libres (ver figura 7).

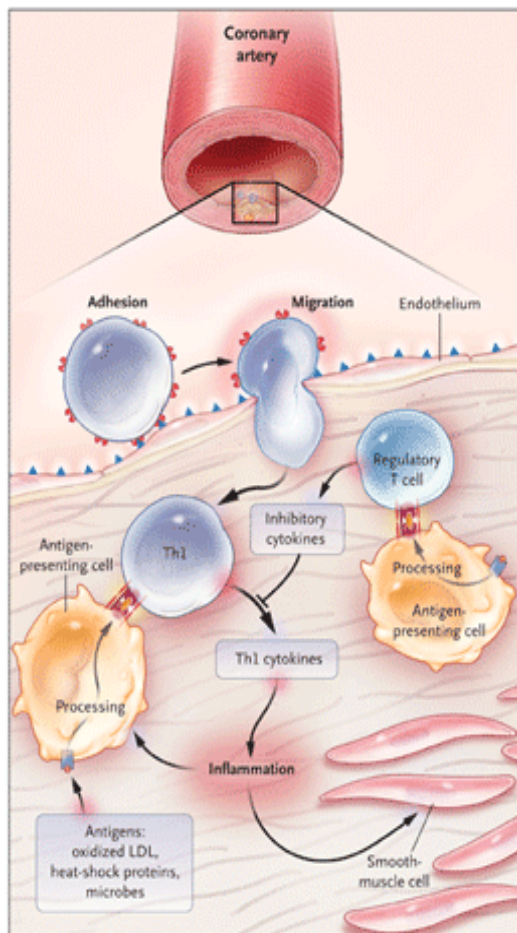
Estas citocinas estimulan la proliferación de las células del músculo liso y la producción de matriz extracelular (ver figura 8). Las células musculares lisas de la capa media activadas emigran hacia la íntima, sufriendo un cambio en su fenotipo; de tal forma pasan de tener una función vasoconstrictora a presentar una función estática, consistente en la síntesis de los componentes de la matriz extracelular (colágeno, elastina) que van a dar lugar al engrosamiento de la capa intimal reduciendo el lumen arterial. Así, citocinas como la interleucina 1 (IL-1) y el TNF  $\alpha$  liberadas por los

macrófagos, favorecen la producción local de los factores de crecimiento como el factor de crecimiento plaquetario y el fibroblástico.

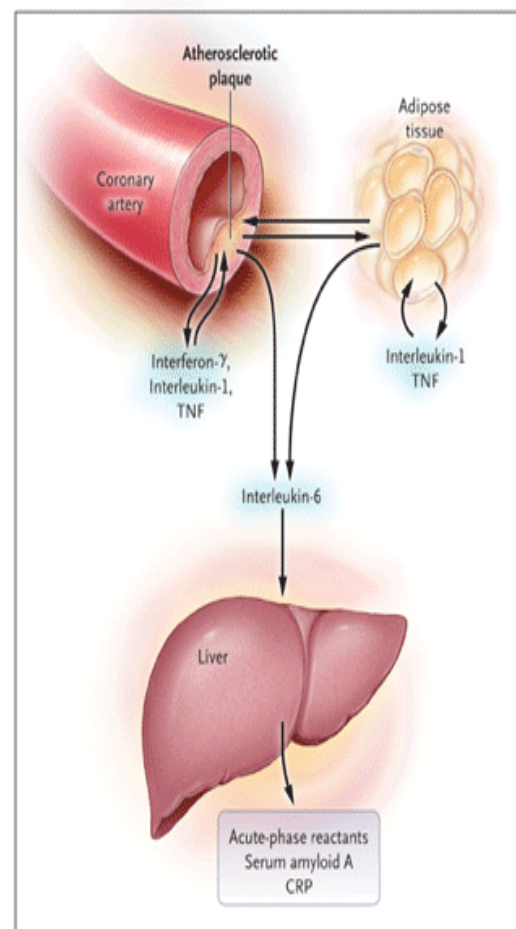
Además del macrófago en la lesión arteriosclerótica también están presentes los linfocitos T, mayoritariamente linfocitos T CD4+Th1, reconociendo antígenos (LDL oxidadas principalmente) presentados, mediante moléculas de histocompatibilidad tipo 2 (HLA II), principalmente por macrófagos (ver figura 8). Posteriormente, se inicia una respuesta proinflamatoria tipo Th1 (hipersensibilidad retardada) mediante la liberación de citocinas, principalmente interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ). Éste inhibe la proliferación del músculo liso y la síntesis de las formas intersticiales de colágeno; pero principalmente favorece el aumento de síntesis de otras citocinas como TNF $\alpha$  e IL-1<sup>(31)</sup>, actuando de forma sinérgica (ver figura 9) y perpetuando el proceso inflamatorio. Estas tres citocinas estimulan en la lesión arterial la producción de interleucina 6 (IL-6), al igual que sucede en otros tejidos como el adiposo. La IL-6 estimula a nivel hepático la producción de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) o el amiloide sérico A (SAA) y fibrinógeno. Como posteriormente se explicará, estos reactantes de fase aguda van a ser muy útiles para valorar el grado de inflamación en la AR incluso en las fases quiescentes de la misma.

Como ya se ha mencionado anteriormente, existen mecanismos no regulables por los que el monocito/macrófago interioriza las lipoproteínas modificadas independientemente del contenido lipídico intracelular. La imposibilidad de regular esta interiorización conlleva un acumulo desmesurado que puede llegar a producir la muerte celular o apoptosis<sup>(32)</sup>. Así, se ha postulado que agentes proinflamatorios pueden desencadenar la apoptosis de las células endoteliales, iniciando de esta manera la cadena de procesos bioquímicos y moleculares que dan lugar a la formación de la lesión arteriosclerótica<sup>(33,34)</sup>.

Tras la apoptosis de los macrófagos se incrementa la vulnerabilidad de la lesión arteriosclerótica y dando lugar a la liberación de su contenido en factor tisular. La rotura de estas lesiones ricas en factor tisular, al entrar en contacto con la sangre circulante, provoca la formación aguda de un trombo de mayor magnitud, dando lugar a un proceso isquémico con mayor probabilidad. Por tanto, la apoptosis puede ser considerada como vínculo de unión entre la inflamación y las complicaciones trombóticas de la arteriosclerosis.



**Fig 8.** Activación de los linfocitos T  
\* Tomada de referencia 20.

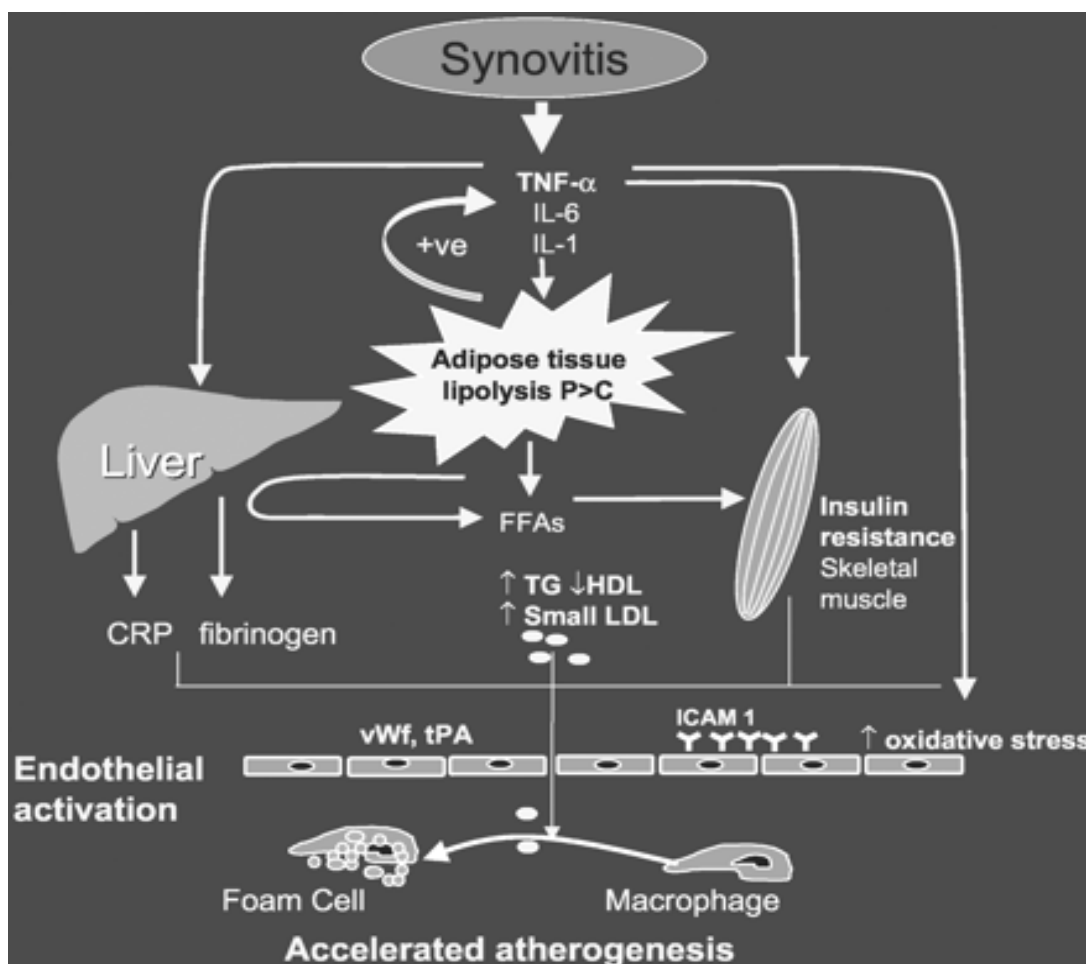


**Fig 9.** Acción sinérgica de citocinas  
\* Tomada de referencia 20.

### 1.2.2.- Efectos metabólicos y vasculares de la inflamación sistémica en la AR

En la enfermedad autoinmune, principalmente en el LES y AR, el mecanismo proaterogénico más importante es la inflamación crónica mantenida incluso en las fases quiescentes de la enfermedad, es decir, se produce un estímulo inflamatorio continuo.

En la AR el proceso inflamatorio se desarrolla inicialmente a nivel articular, en concreto a nivel de la sinovial. Desde aquí, las citocinas son liberadas a la circulación sistémica actuando en diversos tejidos, principalmente a nivel de tejido adiposo, hígado, músculo y endotelio. Así, citocinas que habitualmente se encuentran en el plasma como el  $\text{TNF}\alpha$ , IL1, IL6; en niveles elevados durante procesos inflamatorios; se hallan también presentes en el líquido sinovial<sup>(35)</sup>. La acción de estas citocinas sobre los diferentes tejidos induce cambios proaterogénicos; dando lugar a resistencia insulínica, dislipemia, efectos protrombóticos, estrés oxidativo y disfunción endotelial (ver figura 10).



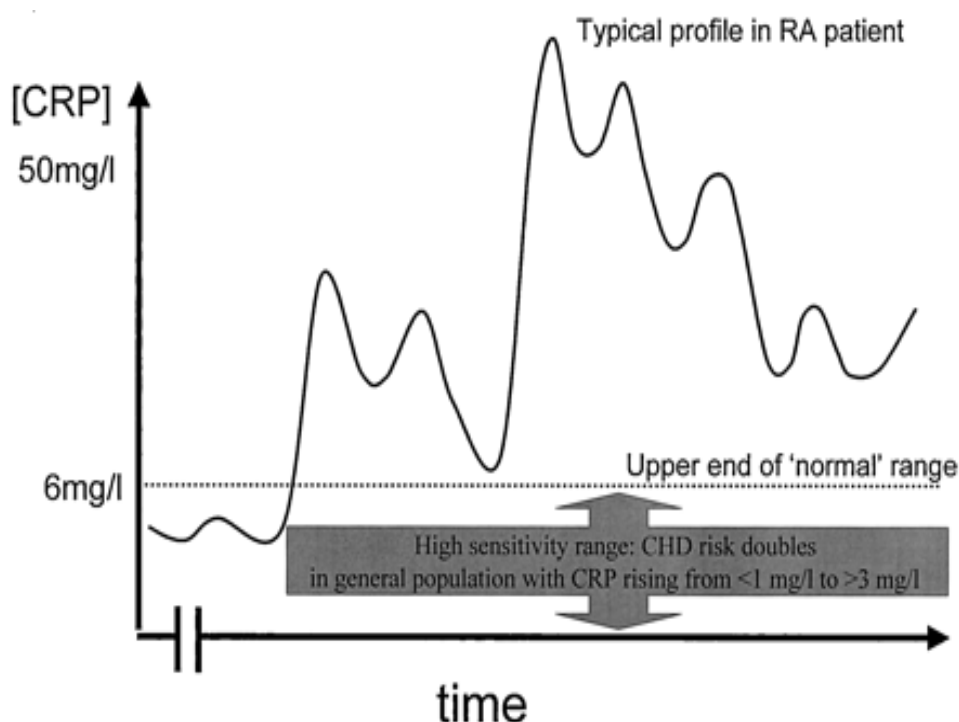
**Fig 10.** Liberación sistémica de citocinas desde la articulación que inducen acciones proaterogénicas en diversos tejidos.

\* Tomada de referencia 35.



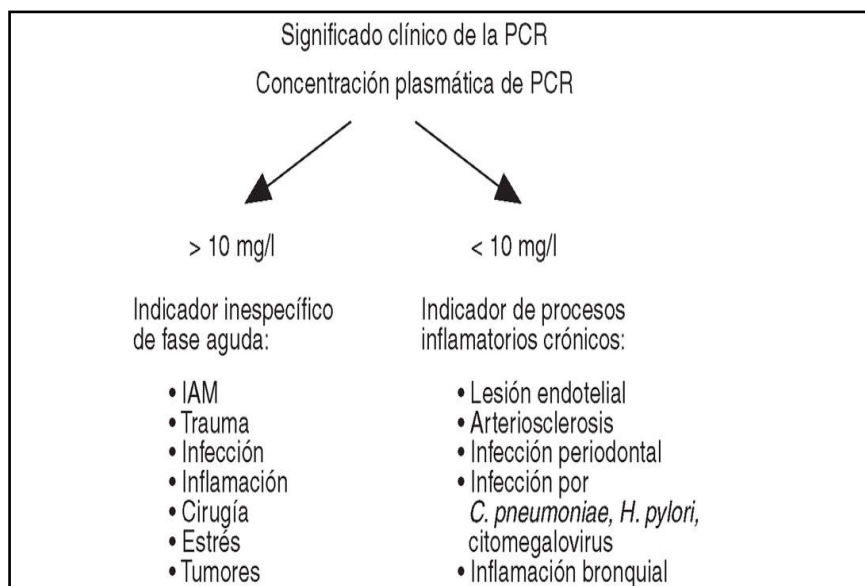
El estímulo inflamatorio continuo en la AR es particularmente importante ya que incluso en fases quiescentes de la enfermedad se mantiene (ver figura 11). Como hemos mencionado anteriormente, el grado de inflamación es medible a partir de los niveles de PCR, y en concreto, de la PCR ultrasensible<sup>(36-38)</sup>. La PCR es miembro de la familia de las proteínas pentraxínicas<sup>(39)</sup>, cuyo papel fisiológico no está bien establecido. Actualmente se considera que predomina su acción proinflamatoria, fundamentalmente activando el complemento y a células endoteliales para expresar moléculas de adhesión<sup>(40)</sup>; por lo que su cuantificación es utilizada habitualmente en clínica para detectar y monitorizar condiciones de fase aguda.

La aparición de métodos ultrasensibles para la determinación de PCR ha permitido establecer dos rangos de valores (ver figura 12): por encima de 10mg/l, detectable de forma rutinaria, y por debajo de 10mg/l (patológico a partir de 3mg/l) medible por nuevos métodos ultrasensibles. Así, las variaciones de la concentración de PCR en este rango ultrasensible son las que se han atribuido a la situación que se denomina inflamación crónica o de baja intensidad; que, a su vez, ha sido identificada como potente marcador de enfermedad arteriosclerótica<sup>(41-43)</sup>. Esta afirmación se basa en estudios recientes que demuestran asociación entre la disfunción endotelial y la inflamación de bajo grado, demostrando que la elevación de la concentración de PCR se correlacionaba con un descenso en la producción de NO<sup>(44)</sup>.



**Fig 11.** Estímulo inflamatorio mantenido en la AR, incluso en fases quiescentes

\* Tomada de referencia 35.



**Fig 12.** Rangos de concentración de PCR. Importancia de la PCR ultrasensible

Niveles elevados de PCR han sido descritos en la AR probablemente mediante la activación de componentes del complemento<sup>(45)</sup>. Como se ha mencionado anteriormente la PCR se sintetiza a nivel hepático, al igual que el SAA. Éste también es considerado como reactante de fase aguda<sup>(46)</sup> y se detecta en macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas en la placa de ateroma de estos enfermos<sup>(47)</sup>.

En los próximos apartados se describen los conocimientos que actualmente están establecidos acerca de la presencia en la AR de los diferentes elementos del proceso inflamatorio que dan lugar a la placa de ateroma mencionados anteriormente; destacando el ambiente proaterogénico de ambas entidades. En primer lugar, se hará referencia a la disfunción endotelial en la AR, posteriormente a la importancia de los linfocitos Th1 CD4+/CD28- como célula del sistema inmune presente tanto en la placa de ateroma de pacientes con angina inestable como en la AR<sup>(48)</sup>, y a los cambios en la hemostasia en la AR

### 1.2.2.1.- Disfunción endotelial

La acción de las citocinas, liberadas desde la articulación, sobre los diferentes tejidos ejercen cambios proaterogénicos como ya se ha descrito. Uno de estos tejidos diana es el endotelio. La disfunción endotelial es el primer paso inflamatorio, y en la AR se va a producir tanto por el perfil lipídico proaterogénico como por la disminución en la síntesis de NO. Por tanto, varias líneas de investigación señalan la importancia del NO en la patogenia inflamatoria en la AR<sup>(49,50)</sup>. Se ha observado que los macrófagos de la lesión arterial en la AR pueden activarse para expresar una forma inducible de la enzima sintetizadora de NO (iNO); que se caracteriza por su capacidad para producir grandes cantidades citotóxicas de radicales de NO<sup>(51,52)</sup>. Además el NO actúa como mediador en la apoptosis del proceso inflamatorio articular en la AR<sup>(53)</sup> y un importante

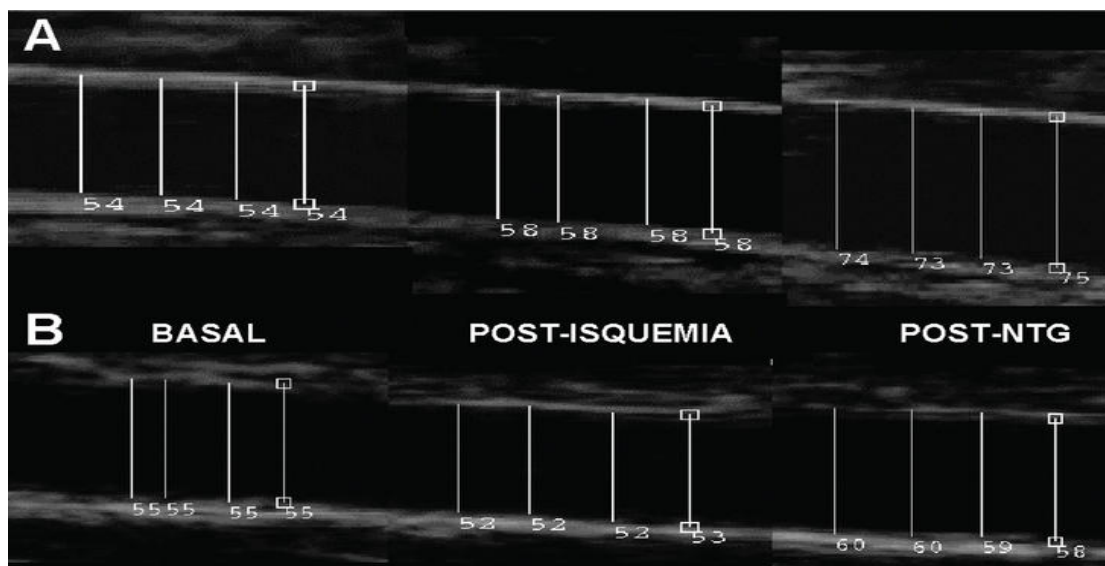


regulador del balance Th1/Th2 en las enfermedades autoinmunes<sup>(54)</sup>. Finalmente, se ha estudiado el polimorfismo genético de la eNO no está implicado en la susceptibilidad para la AR en relación con la población general, lo cual implica que otros genes diferentes de los de la eNO pueden ser los responsables de la expresión de citocinas y otros elementos proinflamatorios que están implicados en la susceptibilidad de la enfermedad. En cambio, en un estudio reciente en nuestro país<sup>(55)</sup> sí se han encontrado diferencias significativas en el polimorfismo genético de pacientes con AR en comparación con el grupo control; por lo que es importante tener en cuenta el papel que puede desarrollar esta polimorfismo genético en la patogenia de la AR.

Otro mecanismo de disfunción endotelial en la AR es el derivado de la acción del TNF $\alpha$  sobre el propio endotelio. Además de inducir un ambiente lipídico proaterogénico y favorecer el estrés oxidativo<sup>(56)</sup>; el TNF $\alpha$  también bloquea la activación de la eNO interfiriendo en la fosforilación de la protein kinasa Akt<sup>(57)</sup>. También actúa sobre el eNOMRNA<sup>(58)</sup> degradándole e impidiendo por esta vía, la síntesis de eNO. Otra manifestación de la presencia de disfunción endotelial en la AR es la elevación de los niveles séricos de moléculas de adhesión como ICAM y selectinas como marcadores inflamatorios<sup>(59,60)</sup>.

La disfunción endotelial en la AR, no sólo ha sido estudiada a nivel molecular, sino también a nivel morfológico. El estudio de la función endotelial se realiza mediante **estudio ecográfico en la arteria braquial**, que evalúa los cambios del calibre del vaso ante dos tipos de estímulo (ver figura 13): el aumento del flujo postisquemia inducida por un torniquete, dando lugar a la liberación de NO endógeno dependiente de endotelio, y en condiciones fisiológicas causa vasodilatación; y la administración de nitroglicerina sublingual como donante exógeno de NO, produciendo una vasodilatación independiente de endotelio y refleja el funcionamiento del músculo liso arterial<sup>(61)</sup>. Así, se ha observado que en pacientes con AR de larga evolución sin ECV conocida, tienen una vasodilatación dependiente de endotelio, menor que la población general, independientemente del grado de severidad de afectación articular radiológica<sup>(62)</sup>. Este hecho también ha sido observado en pacientes jóvenes con AR de baja severidad<sup>(63)</sup>.

Finalmente, también se ha cuantificado la cantidad de progenitores de células endoteliales (EPCs) en sangre periférica en AR, ya que tienen una correlación inversa con el riesgo vascular. Así, se observó que la AR está relacionada con una depleción de EPCs en sangre periférica, y éste podría ser uno de los factores que contribuyen a un mayor riesgo cardiovascular<sup>(64)</sup>.



**Fig 13.** Evaluación de la función endotelial por ecografía de arterial braquial

*\* Tomada de referencia 61.*

### 1.2.2.2.- Linfocitos CD4+/CD28-

Varios estudios han demostrado la presencia del linfocito CD4+/CD28- como célula predominante en el proceso inflamatorio que tiene lugar en la AR y en la enfermedad arteriosclerótica. Aún así, este tipo de linfocito es poco frecuente en la población sana (0,1-2,5% de todo el pool de linfocitosT)<sup>(65)</sup>; pero en cambio, está presente de forma significativa en la angina inestable<sup>(48)</sup>, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, y en la AR con manifestaciones extraarticulares<sup>(66-70)</sup>. La expansión clonal de este linfocito está determinada genéticamente, principalmente por bloqueo de la transcripción, que también tiene lugar ante un estímulo mantenido por parte del TNF  $\alpha$ <sup>(71)</sup>.

Participa en la respuesta inmune de hipersensibilidad retardada y es activado tras la presentación del antígeno por parte de HLAII principalmente (ver figura 8). El hecho de que no presenten CD28 (receptor de superficie de linfocito que transmite señales de coestimulación tras interaccionar con receptores de la célula presentadora de antígeno, permitiendo la activación del linfocito) en su superficie, hace que este linfocito tenga algunas características singulares: no requiere de CD28 para su activación; tampoco expresa otro receptor con función coestimuladora como es el CD80; no está capacitado para activar linfocitos B, tiene una importante actividad citotóxica y libera niveles elevados de IFN gamma e IL-2; incluso en ausencia de estímulo inflamatorio<sup>(72,73)</sup>. Por otro lado, presentan resistencia a la apoptosis de mecanismo poco claro, probablemente por la elevada expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2<sup>(74)</sup>.

Es importante su actividad citotóxica a pesar de ser CD4+<sup>(75)</sup>. Esta peculiaridad se ha demostrado al observar proteínas tipo perforinas en linfocitos de este tipo en sangre periférica y en líquido sinovial. Además, expresa en su superficie receptores semejantes a los que están presentes en las células natural killer (NK) como el homodímero CD8; lo

que explica su propiedad de infiltrar diferentes tejidos, entre ellos el endotelio<sup>(75,76)</sup>. Por tanto, el papel de estas células en la AR se basa principalmente en su capacidad citotóxica que puede contribuir a las manifestaciones extraarticulares de la enfermedad y con el grado de actividad inflamatoria articular<sup>(76)</sup>.

### **1.2.2.3.- Hemostasia**

En los últimos años se han observado suficientes evidencias del estado procoagulante que predomina en la AR. Se ha demostrado la elevación del fibrinógeno, factor de von Willebrand, dímero D y antígeno activador de plasminógeno tisular; en pacientes con AR, incluso en aquellos con buen control (medida por niveles de PCR)<sup>(77)</sup>. También contribuye la trombocitosis a este estado procoagulable en la AR<sup>(78)</sup>.

Es importante destacar que muchos de estos parámetros están claramente asociados con el grado de respuesta inflamatoria. Los mecanismos por los que se establece este ambiente procoagulante no son bien conocidos, pero se ha observado que el TNF  $\alpha$  induce la expresión de factor tisular en monocitos y endotelio, desencadenando la cascada de la coagulación. Por otro lado, la IL-6 incrementa los niveles de fibrinógeno, que actualmente es considerado como un reactante de fase aguda<sup>(79)</sup>.

### ***1.2.3.- Factores de riesgo vascular clásicos***

#### **1.2.3.1.- Hipertensión arterial (HTA)**

Está bien establecida la relación entre la presencia de HTA y la elevación de marcadores inflamatorios en pacientes sanos. Así, en un estudio que incluía a 508 hombres sanos<sup>(80)</sup> se observó asociación entre el aumento de la presión arterial y la elevación en plasma de dos marcadores inflamatorios: ICAM-1 e IL-6; de tal forma que un aumento de la presión arterial sistólica y la presión arterial media se asociaba con aumento significativo de ICAM-1. Por otro lado, todas las medidas de presión arterial, incluida la diastólica, se relacionaban con niveles elevados de IL-6.

Estos hallazgos sugieren que el proceso inflamatorio continuado conlleva a un aumento de presión arterial, contribuyendo de este modo, a la arteriosclerosis acelerada. Este concepto ha sido analizado en la AR, observándose en varios estudios aumento de la presión arterial en relación con la población general. Se ha observado tanto en la presión arterial diastólica<sup>(81)</sup>, como en la sistólica y la media<sup>(82)</sup>.

#### **1.2.3.2.- Hábito tabáquico**

Se han realizado varios estudios para evaluar la relación entre el hábito tabáquico y la arteriosclerosis en la AR. La enfermedad coronaria en la AR influida por el tabaco, podría explicarse si se demostrase que el tabaquismo es más prevalente en pacientes con AR que en la población general o si éste fuera también un factor de riesgo para desarrollar la AR.

La mayoría de estos estudios<sup>(83-91)</sup> no han establecido una relación significativa, por lo que no se evidencia que el riesgo de ECV sea mayor en pacientes fumadores con AR que en fumadores sin AR. En cambio el hábito tabáquico en la AR sí se asocia con factores que representan una mayor actividad de la enfermedad como la presencia de factor reumatoide (AR seropositiva), presencia de erosiones radiológicas y de nódulos reumatoideos<sup>(92,93)</sup>.

### 1.2.3.3.- Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo para la ECV y aumenta la mortalidad en la población general, por lo que potencialmente podría contribuir a una mayor incidencia de complicaciones derivadas de la arteriosclerosis en la AR. Este concepto no se puede aplicar en la AR ya que es una enfermedad caracterizada por la pérdida de masa corporal, conocida como *caquexia reumatoidea*. Así, en un estudio retrospectivo reciente<sup>(12)</sup> en el que se evaluaba la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la mortalidad cardiovascular en pacientes con AR; se observó que un IMC  $<20\text{kg/m}^2$  es predictor de aumento de mortalidad cardiovascular en estos pacientes.

### 1.2.3.4.- Dislipemia

Como se ha mencionado en anteriores apartados, la AR presenta un claro perfil lipídico proaterogénico (tabla 2) que va a contribuir a la disfunción endotelial, incrementando el riesgo vascular en estos pacientes. Los mecanismos asociados con este perfil lipídico son resultantes de la acción de citocinas (ver figura 10) sobre el tejido adiposo produciendo un aumento de ácidos grasos; a nivel hepático incrementando los niveles de triglicéridos y en el endotelio disminuyendo la actividad de la lipoproteinlipasa, que es el principal enzima catabolizador de los triglicéridos<sup>(55,56)</sup>. Otros mecanismos que favorecen la dislipemia son la acción de los fármacos administrados para el tratamiento de la AR y la importancia de la lipoproteína(a) como nuevo factor de riesgo vascular; ambos se mencionarán en posteriores apartados.

Por tanto, básicamente se producen dos hechos: el aumento de ácidos grasos, que constituye la base fisiopatológica de la resistencia a la insulina como luego se detallará; y un aumento de triglicéridos que da lugar, por intercambio lipídico neutro, a una reducción de HDL colesterol y a la síntesis de partículas de LDL colesterol pequeñas y densas (más aterogénicas al poder penetrar más fácilmente en el endotelio, se adhieren mejor a los proteoglicanos de la pared y son más fáciles de modificar por oxidación).

Es importante destacar la importancia que tiene el descenso de HDL, ya que actualmente es considerado como el principal protector frente a una acumulación excesiva de material lipídico debido al transporte reverso de colesterol. El mecanismo de entrada de lípidos en la pared arterial está directamente relacionado con los valores de LDL mientras que el transporte desde la pared arterial al hígado es dependiente de los valores de HDL. También se ha postulado que las HDL pueden tener otros mecanismos protectores como la reducción de la expresión de moléculas de adhesión vasculares o el incremento de la capacidad fibrinolítica endógena.

Varios estudios han evaluado el perfil lipídico en la AR. Así, Park y colaboradores<sup>(94)</sup> observaron que en estos pacientes, los niveles de apolipoproteína A (apoA) y de HDL colesterol, eran significativamente menores que en los controles. Por otro lado, los niveles de lipoproteína(a), la relación apoB/apoA, colesterol total/HDL colesterol y LDL colesterol/HDL colesterol; fueron significativamente mayores en pacientes con AR no tratados. Este descenso de HDL también se ha observado en la AR activa y en la no tratada y en ambos sexos<sup>(95)</sup>. También se ha relacionado este perfil lipídico con parámetros inflamatorios; de tal forma que existía una correlación inversa entre PCR y VSG con apoA y HDL colesterol<sup>(96)</sup>.

**Disminución de HDL y ApoA1**  
**Aumento de ApoB/ApoA1**  
**Aumento de Triglicéridos**  
**Aumento de ácidos grasos**  
**LDL pequeñas y densas**  
**Aumento de lipoproteína(a)**

**Tabla 2.** Perfil lipídico proaterogénico de la AR.

A pesar que la mayoría de los estudios apuntan a un perfil proaterogénico en la AR, existen estudios que ponen en duda este hecho. Así, un estudio español reciente<sup>(96)</sup>, en el que se incluyeron a 50 pacientes con AR de más de 1 mes evolución y menos de un año sin tratamiento previo con esteroides ni fármacos modificadores de la enfermedad; no encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el grupo control. En el apartado 1.2.5 se hará mención al efecto farmacológico del tratamiento de la AR sobre el perfil lipídico.

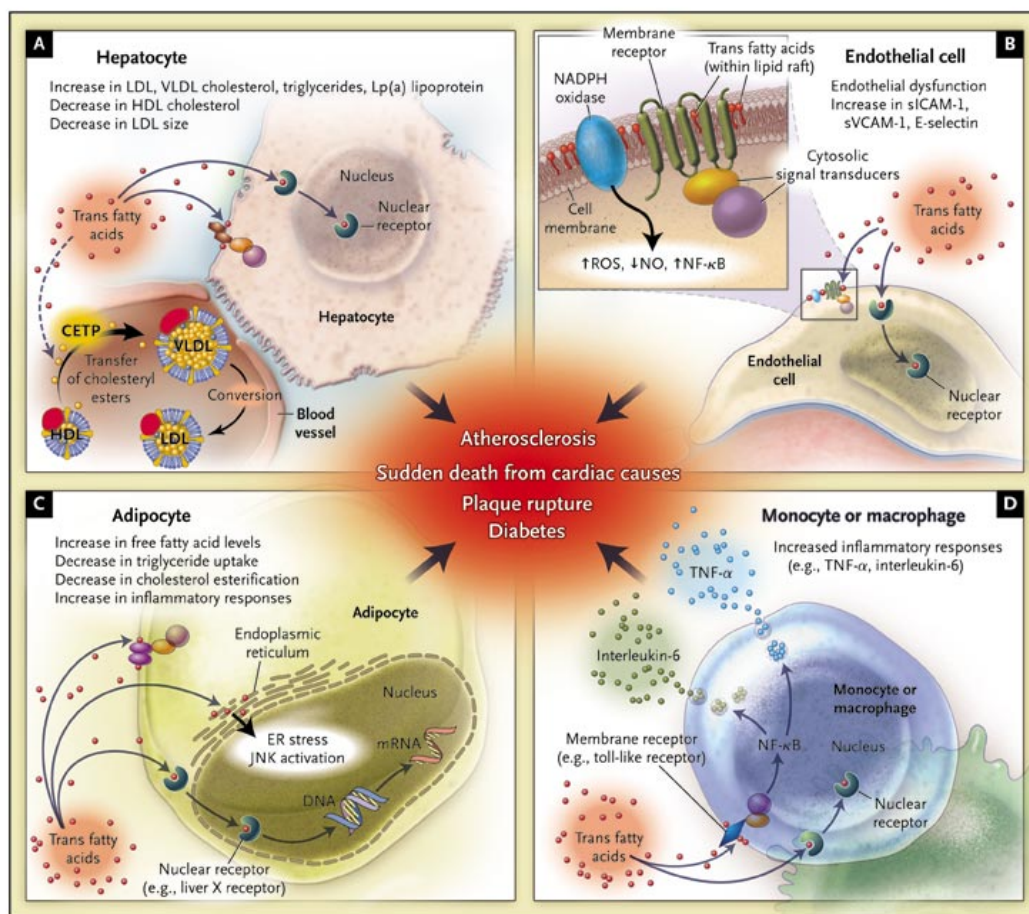
<b>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR/ ELEMENTOS INFLAMATORIOS</b>	<b>GRADO DE EVIDENCIA EN LA AR</b>
IMC	0
Hiperinsulinemia	+
Resistencia a la insulina	++
Ácidos grasos libres	+
Triglicéridos	+ / 0
Disminución HDL	++
LDL pequeñas y densas	+
Lipoproteína(a)	++
ICAM-1	++
Factor vW	+
Microalbuminuria	+
Estrés oxidativo	+
Fibrinógeno	++
HTA	+
Homocisteína	++
Tabaco	0

**Tabla 3.** Grado de evidencia de la presencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular y elementos inflamatorios en la AR. ND: no datos; 0: no evidencia; +: evidencia moderada; ++: evidencia consistente

#### 1.2.3.5.- Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (RI) se define como un defecto en la acción de la insulina que provoca un aumento de la insulina basal para mantener la glucemia en rango normal. El principal desencadenante es el exceso de ácidos grasos libres (AGL) que se derivan de las reservas de triglicéridos del tejido adiposo o de la lipólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos en los tejidos. Por tanto, al desarrollarse la RI, aumenta la liberación de AGL en el tejido adiposo, que a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos de la insulina. Tanto el aumento de la liberación de AGL como la síntesis de triglicéridos son las alteraciones clave que definen al síndrome metabólico<sup>(97)</sup>

En presencia de insulinoresistencia, los AGL van a producir cambios proaterogénicos en diversos tejidos (ver figura 14). Así, el hiperaflujo de AGL al hígado produce aumento en la síntesis de triglicéridos y de VLDL ricas en triglicéridos (la insulina inhibe su secreción a la circulación en condiciones fisiológicas) y apoB. En el tejido adiposo y en el músculo se produce un descenso de la actividad de la lipoproteinlipasa por lo que no se aclaran los triglicéridos de las VLDL y favorece la acumulación de proteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL.



**Fig 14.** Resistencia a la insulina y perfil lipoproteico aterogénico

La RI ha sido estudiada también en la AR, correlacionándose la hiperinsulinemia con el grado de inflamación y observando que en esta enfermedad la RI se produce a nivel muscular más que a nivel hepático<sup>(98)</sup>. Los mecanismos que se han postulado se basan en que las citocinas pueden impedir directamente a nivel muscular la acción de la insulina<sup>(99)</sup>, principalmente por medio del TNF $\alpha$ . Por otro lado, estas citocinas estimulan al tejido adiposo incrementando la cantidad de AGL y estimulando el ciclo de AGL entre tejido adiposo e hígado<sup>(100)</sup>.



### ***1.2.4.- Nuevos factores de riesgo vascular***

#### **1.2.4.1.- Homocisteína**

Un número creciente de estudios epidemiológicos y clínicos demuestran que la elevación moderada de la concentración de homocisteína plasmática constituye un factor de riesgo independiente de padecer enfermedad vascular<sup>(101,102)</sup>; tanto a nivel coronario, cerebral, periférico, así como aumento de trombosis venosas. Por tanto, la homocisteína va a participar de la aceleración del proceso arteriosclerótico; de hecho se le considera un factor de riesgo vascular independiente de los factores de riesgo clásicos. La mayor correlación entre hiperhomocisteinemia y arteriosclerosis tiene lugar en la enfermedad vascular periférica<sup>(103)</sup> y la cerebrovascular<sup>(104)</sup> y en menor grado con la coronaria<sup>(105)</sup>.

Es un aminoácido resultante de la acción de la homocisteina-metil-transferasa sobre la metionina de la dieta. Posteriormente la homocisteína se va a metabolizar a través de dos vías: la transulfuración, en el que es necesaria la participación de la vitamina B6; y la transmetilación llevada por la tetrahidro-folato reductasa (MTHFR), que necesita folato y cobalamina, y por la betaina-homocisteína-metil transferasa. Por tanto, en dos tercios de los casos de hiperhomocisteinemias no congénitas se deben a un déficit de vitaminas B6, B12 y ácido fólico.

Su acción proarteriosclerótica la realiza por varios mecanismos: inhibe la vasodilatación mediada por el NO y otras sustancias vasodilatadores endoteliales, como tóxico directo sobre el endotelio y facilitando la peroxidación lipídica<sup>(101)</sup>. Por otro lado, estimula la proliferación de células musculares lisas y fibroblastos en el vaso. Tal vez, su mecanismo de acción más importante sea el protrombótico; al interferir en los mecanismos fisiológicos anticoagulantes como son la proteína C y la antitrombina III, activa factores de la coagulación y estimula la secreción de tromboxano A2 por las plaquetas.

En la AR también se han hallado niveles elevados de homocisteína<sup>(106)</sup>, principalmente en relación con el metotrexate, al que posteriormente se hará mención, ya que reduce los niveles de folato en plasma, disminuyendo la actividad de la MTHFR<sup>(107)</sup>. Por tanto, se ha demostrado que suplementos de ácido fólico en pacientes en tratamiento de larga evolución con metotrexate, disminuyen la toxicidad por metotrexate y la hiperhomocisteinemia<sup>(108,109)</sup>.

También se ha estudiado la relación entre los niveles elevados de homocisteína e inflamación en la AR. Así, se ha observado niveles en plasma de vitamina B disminuidos y una prueba de sobrecarga de metionina anormal en relación con marcadores de inflamación elevados como VSG, PCR, grado de discapacidad, rigidez matutina y grado de dolor<sup>(109)</sup>. Finalmente, también se muestra esta relación al observar disminución de los niveles de homocisteína tras tratamiento con pulsos de esteroides<sup>(110)</sup>.

#### 1.2.4.2.- Lipoproteína(a)

Es una partícula formada por la unión de una LDL a una glucoproteína; la apoA. Aunque no son bien conocidas las vías metabólicas de la lipoproteína (a)(Lp(a)), sí es sabido que el componente que más va a determinar su concentración plasmática es la apoA<sup>(111)</sup>. No es conocida su función, de tal forma que existen personas sin Lp(a) y por este motivo no padecen ninguna enfermedad.

Los niveles de Lp(a) son muy variables, entre 0,1 y 200 mg/dl, pero se mantienen constantes a lo largo de la vida. Aún así, algunos estudios han demostrado un aumento débil de su concentración plasmática tras un IAM o una intervención quirúrgica<sup>(112)</sup>. Además, se ha observado una asociación entre niveles plasmáticos elevados de Lp(a) y cardiopatía coronaria<sup>(113-115)</sup>. Por tanto, tras estos hallazgos se comenzó a investigar la relación de Lp(a) con el proceso arteriosclerótico; por lo que se le está comenzando a considerar como una reactante de fase aguda<sup>(116)</sup>.

El mecanismo proaterogénico fundamental se basa en que la secuencia de aminoácidos de la apo(a) es en un 80% semejante al plasminógeno por lo que la apo(a) actuaría como un inhibidor competitivo con éste favoreciendo el estado protrombótico. Por otro lado, estimula la proliferación y motilidad de células musculares lisas vasculares; y es captada por los macrófagos dando lugar a células espumosas.

Como ya se ha mencionado anteriormente la elevación de Lp(a) se ha observado en las AR sin tratamiento y en las activas; contribuyendo al perfil lipídico proaterogénico; con correlación positiva con niveles elevados de PCR<sup>(117)</sup>.

#### 1.2.4.3.- Fibrinógeno

Es una glucoproteína soluble sintetizada a nivel hepático cuyas funciones fundamentales son mantener la viscosidad sanguínea, mediar en la agregación plaquetaria e intervenir en la reparación hemostática continua del endotelio vascular y en las roturas traumáticas puntuales.

Aún así, en los últimos años se está considerando al fibrinógeno como un marcador de riesgo vascular<sup>(118-125)</sup>; ya que tiene valor predictivo tanto para la cardiopatía isquémica como para la enfermedad cerebrovascular<sup>(122)</sup>. En los varones los niveles previos de fibrinógeno constituyeron factores predictivos de de coronopatía, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica. En las mujeres el nivel de fibrinógeno se correlacionó con coronopatía, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca; concluyéndose que los niveles de fibrinógeno se relacionan en ambos sexos con la mortalidad de origen coronario. Varios metaanálisis han sido publicados sobre la relación entre fibrinógeno y cardiopatía isquémica; pero el de mayor número de casos se

realizó en 1998<sup>(126)</sup>, dando como resultado un coeficiente de riesgo para cardiopatía isquémica en individuos con niveles elevados de fibrinógeno de 1,8.

Finalmente, también se ha estudiado la relación entre enfermedad coronaria y varios componentes de la hemostasia además del fibrinógeno<sup>(127)</sup>; destacando el factor de von Willebrand y el activador tisular del plasminógeno; aunque el factor predictivo más importante es el fibrinógeno. También se han estudiado estos parámetros en pacientes con AR, y como ya se ha mencionado en el apartado 1.2.2.3, se ha demostrado un estado procoagulante en esta enfermedad principalmente a expensas del fibrinógeno.

#### **1.2.4.4.- Microalbuminuria**

Se define por la presencia de una excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300mg en 24 horas. El estudio Framingham demostró que los pacientes con proteinuria tenían un riesgo mayor de padecer enfermedad cardiovascular. A partir de aquí, las investigaciones realizadas establecen que la microalbuminuria es un factor de predicción de riesgo cardiovascular en la HTA y en la diabetes<sup>(128,129)</sup>. Así, en pacientes hipertensos con microalbuminuria presentan mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular agudo, retinopatía y dislipemia; en comparación con los pacientes hipertensos sin microalbuminuria<sup>(130)</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que la microalbuminuria es un factor de riesgo cardiovascular independientemente de que el paciente presente diabetes o HTA. Así, se han realizado estudios en poblaciones sanas en los que se ha observado un aumento de mortalidad cardiovascular en aquellos con mayor excreción urinaria de albúmina<sup>(131)</sup>; o como el estudio HOPE donde se objetivó un aumento del riesgo relativo a desarrollar un evento cardiovascular grave<sup>(132)</sup>. Incluso se ha involucrado el aumento del riesgo vascular, con una asociación estadísticamente significativa con la hiperhomocisteinemia<sup>(133)</sup>. En la AR, la microalbuminuria se la considera un reflejo de la disfunción endotelial, demostrándose una correlación con el aumento de PCR, en 1 de cada 4 pacientes<sup>(134)</sup>.

#### **1.2.4.5.- Estrés oxidativo**

El perfil lipídico además de ser proaterogénico, también se caracteriza por ser prooxidativo. En la AR las citocinas pueden directamente realizar modificaciones oxidativas en las LDL, probablemente estimulando la secreción de superóxidos por parte de los macrófagos y células endoteliales. Se ha demostrado que la peroxidación lipídica y la actividad global oxidativa está significativamente aumentada en la AR con una correlación positiva con reactantes de fase aguda como la ceruloplasmina<sup>(135)</sup>; mientras que por otro lado, presenta una correlación inversa con agentes antioxidantes como la vitamina A y E.

#### 1.2.4.6.- Péptido natriurético tipo B

Los péptidos natriuréticos pertenecen a un grupo de hormonas peptídicas liberadas por las células miocárdicas. Se conocen tres tipos : el péptido natriurético atrial o tipo A (ANP), el primero que se ha identificado y que se libera en respuesta a la dilatación auricular; el péptido natriurético cerebral o tipo B (BNP), con origen en el miocardio ventricular, que responde a las elevaciones de presión y volumen al final de la diástole; y el péptido natriurético tipo C (CNP), de origen endotelial y con funciones aún no bien conocidas. El gen del BNP humano se localiza en el cromosoma 1 y codifica la prohormona de 108 aminoácidos proBNP que en la circulación libera la forma activa, es decir, el BNP de 32 aminoácidos, así como la porción aminoterminal de 76 aminoácidos denominada NTproBNP. Las ventajas de éste sobre el BNP, son su mayor elevación sanguínea en la insuficiencia cardíaca (IC) y su mayor estabilidad en sangre circulante.

La determinación del BNP tiene utilidad en varias circunstancias<sup>(136)</sup>. Por un lado, se ha probado su utilidad como prueba de screening en los servicios de urgencias como apoyo al diagnóstico de IC en los pacientes con disnea de etiología no clara. Así, el estudio BNP en el que se incluyeron a 1586 pacientes con disnea aguda, el BNP fue capaz de diferenciar las causas cardíacas de las que no lo eran con alta especificidad y alto valor predictivo negativo tomando un punto de corte de 100 pg/ml. De hecho, las guías europeas para el diagnóstico y tratamiento de la IC incorporan el BNP como una prueba de rutina en la práctica clínica.

Además, se ha demostrado su utilidad como método de diagnóstico de disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática, aunque no hay consenso sobre su uso en estudios poblacionales. Así, en una población de riesgo elevado (a partir de los 75-80 años) el BNP permitía la detección temprana de IC y la medida tendría la misma rentabilidad diagnóstica que la mamografía o la citología cervical; además puede tener aplicación en la detección de enfermedad vascular subclínica en pacientes de riesgo elevado. Así, en pacientes hipertensos asintomáticos, los valores de BNP se han relacionado con la hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción tanto sistólica como diastólica. En cambio, en cuanto a su determinación en la población de Framingham, sólo un tercio de los pacientes presentaban elevaciones del BNP, por lo que su aplicación en poblaciones de bajo riesgo vascular está discutido.

Aún así, la combinación de la elevación del BNP y la presencia de un intervalo QT alargado o cualquier alteración electrocardiográfica; se considera como un factor predictivo independiente de disfunción sistólica ventricular izquierda no conocida. Este hecho se ha demostrado tanto con el ANP, como con el BNP y el proBNP; y también se ha analizado en la AR. En un estudio de 26 pacientes con AR<sup>(137)</sup> sin enfermedad cardíaca conocida, los niveles de BNP fueron significativamente mayores en la AR con respecto a los controles y se correlacionaban con el volumen sistólico, diastólico y la masa ventricular en el ecocardiograma. Así, un valor de BNP de 5 pmol/l tenía una sensibilidad y especificidad para la detección de disfunción sistólica del 70% y 64% respectivamente; y de un 60% y 69% para la diastólica.

En el futuro probablemente el BNP dejará de utilizarse sólo en pacientes con IC. Se ha demostrado su utilidad como predictor de mortalidad corto y largo plazo, así como de desarrollar IC en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Además, se está estudiando su papel como marcador de rechazo del trasplante cardíaco. Finalmente, es importante destacar el uso del BNP recombinante humano (Natrecor®) en la IC, debido a su efecto diurético, natriurético e hipotensor.

### **1.2.5.- Efectos de los fármacos antirreumáticos sobre la enfermedad vascular**

#### **1.2.5.1.- Antiinflamatorios no esteroideos**

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) son fármacos ampliamente utilizados como analgésicos por los pacientes con AR. Además de su efecto analgésico está acción como antiagregantes plaquetarios; por lo que estos pacientes tienen un importante papel en disminuir el riesgo de cardiopatía isquémica en pacientes con AR. Aún así, en un estudio reciente<sup>(138)</sup> se ha observado que el riesgo de tener un primer evento coronario en las dos primeras semanas tras la supresión de estos fármacos es significativo en la AR y en el lupus, ya que estos pacientes consumen estos fármacos de forma discontinua.

Por otro lado es destacable la importancia sobre el riesgo coronario que tienen los nuevos fármacos *inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)*. Éstos, inhiben de forma selectiva la producción de prostaglandina E2 y prostaciclina, mientras que no actúan sobre la producción de tromboxano A2, un importante vasoconstrictor y procoagulante. Por tanto, su uso potencialmente predispone a un mayor riesgo de eventos coronarios en pacientes con AR. Este supuesto ha sido confirmado en el **estudio VIGOR**, en el que se estudiaba la tolerabilidad gastrointestinal entre el naproxeno y el rofecoxib<sup>(139)</sup>; observándose un incremento en la proporción de infarto de miocardio 4 veces mayor en el grupo de rofecoxib.

#### **1.2.5.2.- Esteroides**

Los esteroides se caracterizan por predisponer al incremento de arteriosclerosis favoreciendo un perfil lipídico proaterogénico, la hiperglucemia y un aumento de presión arterial. Aún así, tienen un importante efecto antiinflamatorio por lo que en la AR, paradójicamente van a mejorar los parámetros inflamatorios proarterioscleróticos, es lo que entiende por el *efecto dual de los esteroides*. Así, en un estudio reciente<sup>(140)</sup> no se encontró asociación entre el tratamiento acumulado con esteroides y eventos cardiovasculares en pacientes con AR seguidos una media de 15 años.

En los últimos años se han realizado algunos estudios que relacionan el uso de esteroides en estos enfermos con factores que favorecen la arteriosclerosis acelerada. Se ha estudiado la relación entre esteroides y dislipemia<sup>(141)</sup>, en pacientes con AR estable, AR recientemente activa y con AR en remisión tras la fase activa a las 56 semanas de tratamiento con esteroides y/o sulfasalazina (estudio COBRA). Se observó que los niveles de HDL eran significativamente mayores en pacientes con AR en remisión que en AR activas; existiendo una importante reducción del índice aterogénico (colesterol total/HDL). Por otro lado, debido a su acción antiinflamatoria, se ha podido demostrar que los esteroides en la AR mejoran la sensibilidad periférica a la insulina<sup>(142,143)</sup>

Por otro lado, hay estudios que afirman un predominio de los efectos proaterogénicos de los esteroides frente a sus efectos antiinflamatorios. Este hecho se ha observado en estudios con métodos diagnósticos de arteriosclerosis en fase subclínica en estos pacientes, que posteriormente se detallarán, principalmente la medición del grosor íntima-media por ecografía carotídea. Destaca el hecho que la exposición a tratamiento esteroideo de larga evolución y a altas dosis diarias ( $>16$  mg/día) está asociado con mayor incidencia de placas observadas por ecografía carotídea y mayor incompresibilidad arterial periférica (definida por un índice tobillo-brazo  $>1,3$ ); en comparación con aquellos pacientes que no han tomado tratamiento con corticoides<sup>(144)</sup> en cambio, no existieron diferencias entre ambos grupos ni en el grosor íntima-media ni en valores de índice tobillo-brazo  $<0,9$ .

### 1.2.5.3.- Fármacos modificadores de la enfermedad

#### 1.2.5.3.1.- *Metotrexate*

El uso de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), particularmente del metotrexate (MTX), ha cambiado la tendencia que se observaba en los estudios de aumento de la mortalidad en AR por ECV de finales de los años 80; observándose en estudios recientes una disminución de ésta<sup>(13)</sup> probablemente en relación con la introducción de estos fármacos en el tratamiento de la enfermedad; como ya se ha mencionado en la introducción.

Recientemente también se han realizado estudios que verifican la importancia del uso de MTX sobre la disminución de la mortalidad<sup>(145)</sup>; así el uso de MTX se asocia con una disminución significativa del riesgo de eventos cardiovasculares en relación con los pacientes sin tratamiento con MTX. Por otro lado, al igual que los esteroides, el MTX tiene una acción dual, ya que tiene acción proaterogénica aumentando los niveles de homocisteína<sup>(108,109)</sup>, como ya se ha mencionado anteriormente.

#### 1.5.3.2.- *Otros fármacos modificadores de la enfermedad*

Otros fármacos pertenecientes al grupo de FAME son los antimaláricos, entre los que destaca la hidroxiclороquina, también la sulfadiazina, la ciclosporina y las sales de oro. De todos ellos el más estudiado es la hidroxiclороquina que destaca por su papel protector frente a la aterogénesis; debido fundamentalmente al cambio en el perfil lipídico ya que disminuyen los niveles de colesterol total y de LDL<sup>(146)</sup>. Probablemente el mecanismo es por su acción antiinflamatoria ya que se ha observado niveles de IL-6 más bajos en pacientes en tratamiento con antimaláricos<sup>(147)</sup>.

Finalmente, la sulfadiazina actúa mejorando la resistencia insulínica<sup>(142)</sup>, al igual que los esteroides ya que producen una significativa mejora en la sensibilidad periférica a la insulina. Por otro lado, se ha asociado a hiperhomocisteinemia<sup>(109)</sup>.

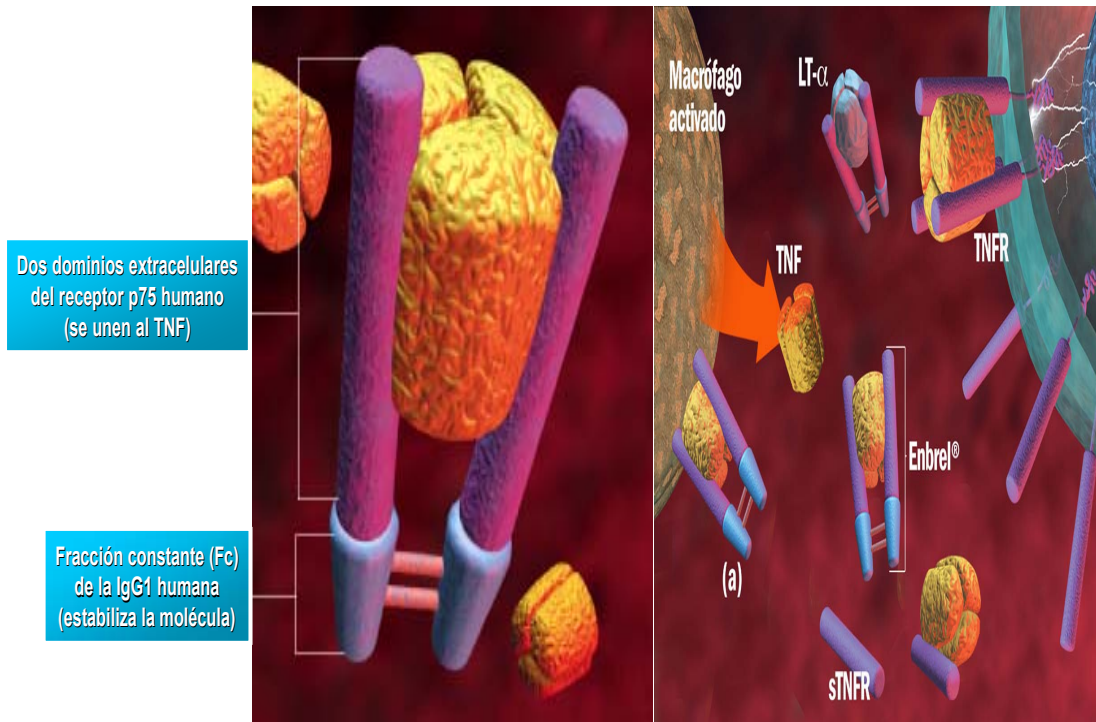
#### 1.2.5.4.- AntiTNF $\alpha$

El TNF $\alpha$  es la citocina proinflamatoria más importante en la patogenia de la AR como ya se ha mencionado en anteriores apartados, demostrándose su implicación en la disfunción endotelial, perfil lipídico proaterogénico, oxidación lipídica, activación de otras citocinas; hechos que van a perpetuar la acción inflamatoria a nivel arterial y endotelial.

Actualmente, se utilizan en el tratamiento de la AR tres fármacos antiTNF $\alpha$ : el etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) y el infliximab (Remicade®). Los receptores solubles p75 y p55 regulan la acción proinflamatoria del TNF uniéndose a él e impidiendo su interacción con los receptores de membrana en las células efectoras. El *etanercept* se une al TNF $\alpha$  y al TNF $\beta$  o linfotoxina  $\alpha$  soluble e impide su unión a receptores de membrana de las células efectoras (ver figura 16), inhibiendo el proceso proinflamatorio; ya que es una proteína recombinante humana formada por el receptor p75 en su forma soluble y la fracción constante (Fc) de la IgG1 humana (ver figura 15).

En cambio, el mecanismo de los otros dos es diferente, ya que se van a unir al TNF  $\alpha$  tanto soluble, como de membrana como el unido al receptor. Se diferencian en su estructura; así el adalimumab, al igual que el etanercept es una proteína recombinante humana IgG1 que se va a unir tanto a los receptores p75 como p55. En cambio, el infliximab es una inmunoglobulina formada en un 75% de origen humano (la fracción Fc) y un 25% de origen murino (fracción variable). En los tres, los resultados que se obtienen son mejores si se combinan con fármacos modificadores de la enfermedad.





**Fig15.** Estructura del etanercept

**Fig16.** Etanercept inhibe al TNF $\alpha$  y al TNF  $\beta$  (LT $\alpha$ ).

sTNFR: receptor soluble del TNF

\* Tomada de la presentación del fármaco por el laboratorio Wyeth Farma

#### 1.2.5.4.1.- AntiTNF $\alpha$ y su implicación en la insuficiencia cardiaca avanzada

En principio estos fármacos, debido a su mecanismo de acción, deben bloquear de un modo importante, los diferentes aspectos de la respuesta inmune donde el TNF $\alpha$  es protagonista. Aún así, la evaluación de sus beneficios a nivel del proceso inflamatorio vascular es difícil ya que se ha demostrado una relación entre estos fármacos y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes en clase funcional III y IV.

En este sentido se han realizado paralelamente estudios con etanercept, como el RENAISSANCE en Estados Unidos, el RECOVER en Europa y Australia y el RENEWAL<sup>(148)</sup> a nivel mundial; en pacientes en clase I-IV de la NYHA. En estos estudios no se observó beneficio del etanercept en la mortalidad de cualquier causa ni en mejoría en cuanto a las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Esta relación entre antiTNF $\alpha$  e insuficiencia cardiaca también se ha observado con el infliximab en el estudio ATTACH<sup>(149,150)</sup> en el que se incluyeron pacientes en clase funcional de la NYHA II y IV con fracción de eyección <35%. Se observó que hay un aumento dosis-dependiente en relación a la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en comparación con el placebo a las 14 y a las 28 semanas de su administración. Por otro lado, la FDA recientemente ha recibido datos de 47 casos de empeoramiento o reciente diagnóstico de insuficiencia cardiaca<sup>(148)</sup>.

Finalmente, en un estudio longitudinal reciente<sup>(148)</sup> de pacientes con AR sin insuficiencia cardiaca se observó que la incidencia y prevalencia de insuficiencia cardiaca era la misma en los tratados con antiTNF $\alpha$  y los que no. Por tanto, el uso de antiTNF $\alpha$  no se debe recomendar a pacientes en clase funcional III y IV.

Otro efecto deletéreo a tener en cuenta en recientes estudios con animales<sup>(151)</sup>, es que los antiTNF $\alpha$  pueden disminuir la capacidad para la formación de arterias colaterales; importante mecanismo de protección de la circulación coronaria frente a la isquemia.

#### *1.2.5.4.2.- Efecto beneficioso de los antiTNF $\alpha$ en la disfunción endotelial*

Debido a la importante influencia del TNF $\alpha$  sobre la disfunción endotelial, varios estudios han demostrado mejoría funcional del endotelio tras tratamiento con antiTNF $\alpha$  durante 12 semanas<sup>(152)</sup>; incluso estudios recientes abogan por una disminución en el riesgo de padecer un primer evento cardiovascular en pacientes AR en tratamiento con estos fármacos<sup>(153)</sup>.

A pesar de que estos estudios sostienen una disminución de la disfunción endotelial, lo que parece que está claro es que este efecto beneficioso no es duradero. Así, un estudio realizado en nuestro país<sup>(154)</sup> revela un efecto beneficioso en la disfunción endotelial evaluada por ecografía de arteria braquial; en pacientes tratados periódicamente con infliximab durante 1 año. Este beneficio era máximo al comienzo de la infusión pero a las 4 semanas del tratamiento los parámetros de función endotelial volvían a su valor basal.

#### *1.2.5.4.3.- Cambios del perfil lipídico proaterogénico por los antiTNF $\alpha$*

Recientemente se ha publicado estudios<sup>(155,156)</sup> que relacionan los cambios que pueden inducir los antiTNF $\alpha$  sobre el perfil lipídico proaterogénico que caracteriza a la AR. En uno de ellos<sup>(156)</sup>, se correlaciona el perfil lipídico con marcadores de inflamación tras tratamiento con adalimumab. A las dos semanas de tratamiento se observó un aumento de los niveles de HDL colesterol, mientras que los niveles de LDL colesterol no se modificaron, así como una disminución en los niveles de PCR e IL-6.

Esta influencia de los antiTNF $\alpha$  en el perfil lipídico, también se ha observado con el infliximab. Se realizó un estudio<sup>(155)</sup> con 25 pacientes con AR tratados durante un año con infliximab; observándose un descenso significativo de los niveles de LDL colesterol, así como una mejoría general no significativa del perfil lipídico (descenso de triglicéridos, colesterol total y aumento de HDL colesterol).

#### *1.5.4.3 Disminución de la resistencia a la insulina tras tratamiento con antiTNF $\alpha$*

Actualmente existen pocos estudios que relacionen la utilización de estos fármacos con la mejoría en la resistencia a la insulina (RI). Hay observaciones, no publicadas actualmente<sup>(49)</sup>, que indican que la RI y la sensibilidad a la insulina mejoran de forma importante en la mayoría de pacientes en tratamiento con antiTNF $\alpha$ ; lo que reafirma la relevancia de estos fármacos en la reducción del desarrollo de arteriosclerosis en la AR.

Así, un estudio español<sup>(49)</sup> de 27 pacientes con AR tratados con infliximab y con uno o más fármacos modificadores de la enfermedad por refractariedad a tratamientos previos (dos fármacos modificadores de la enfermedad, siendo metotrexate uno de ellos); se ha observado una significativa reducción del índice insulina/glucosa.

#### *1.2.6.- Efecto antiinflamatorio de las estatinas en la AR*

Las estatinas no sólo tienen utilidad en el tratamiento de la dislipemia. Se ha demostrado que también tienen un papel inmunomodulador y antiinflamatorio. Los mecanismos de estas acciones se basan en su capacidad para modular la maduración de los linfocitos T, inhiben formación de colágeno a nivel articular en animales a concentraciones que no alteran el perfil lipídico, suprimen células Th1 y reducen la proliferación de antiCD3/antiCD28, así como la secreción de IFN $\gamma$  por parte de células mononucleares desangre periférica y líquido sinovial<sup>(157)</sup>. Finalmente, suprimen la producción de citocinas proinflamatorias in vitro tras el contacto entre macrófago y célula T. Debido a estas características antiinflamatorias e inmunomoduladoras, las estatinas mejoran la vasodilatación coronaria dependiente de endotelio en pacientes con arteriosclerosis<sup>(158-161)</sup>.

Tras estas evidencias se han realizado estudios sobre la utilización de estatinas en pacientes con AR. El más importante ha sido el *estudio TARA*<sup>(162)</sup>, realizado con 116 pacientes que fueron randomizados en recibir 40 mg de atorvastatina o placebo; como adyudante del tratamiento con FAME. Al cabo de 6 meses el *score* de actividad de la enfermedad DAS 28 y los reactantes de fase aguda disminuyeron en el grupo que recibió atorvastatina. En otros estudios<sup>(163)</sup>, la atorvastatina a dosis de 20mg al día durante 12 semanas demostró mejorar el grado de rigidez arterial, particularmente en pacientes con AR activa. Otras estatinas como la simvastatina reducen marcadores de estrés oxidativo y mejoran la función endotelial evaluada por el flujo arteria braquial<sup>(164,165)</sup>, en pacientes con AR de larga evolución y normocolesterolémicos.

### 1.3.- Concepto de arteriosclerosis subclínica. Importancia de su diagnóstico precoz en la predicción del riesgo vascular

La causa más frecuente de mortalidad en las sociedades occidentales son las enfermedades cardiovasculares; por lo que el objetivo es incidir en la prevención para reducir los factores de riesgo vascular que las determinan, tanto con medidas higiénicodietéticas como farmacológicamente. Pero para que estas medidas sean eficientes, es necesario estratificar a la población en función del riesgo vascular, y así aplicar medidas de diferente grado de intensidad en cada estrato. Por tanto, la decisión terapéutica se hace en función del riesgo global<sup>(165-169)</sup>, que se estima de acuerdo con las ecuaciones de riesgo derivadas del estudio de Framingham<sup>(170)</sup>.

En dicho estudio se consideran factores de riesgo como el sexo, la edad y el tabaquismo, así como cifras de presión arterial sistólica, colesterol total y LDL para calcular una puntuación que equivale a un riesgo determinado de padecer un episodio coronario a los 10 años. Así, establece tres categorías: a) **Riesgo cardiovascular elevado**: individuos con riesgo coronario a los 10 años >20%; entre los que incluye a todos los pacientes en prevención secundaria tras un episodio isquémico en cualquier territorio arterial y situaciones de riesgo equivalente que incluyen la diabetes mellitus, así como los pacientes de cierta edad en prevención primaria pero con múltiples factores de riesgo. En estos enfermos la intensidad de actuación debe ser enérgica sobre todos los factores de riesgo modificables y reducir el LDL a cifras <100mg/dl<sup>(167-169)</sup>, sin necesidad de efectuar técnicas adicionales de evaluación del riesgo coronario. b) En el otro extremo, se encuentran los **individuos sin factores de riesgo** o con sólo uno; con una puntuación de Framingham baja y un riesgo coronario a los 10 años <10%. Estos individuos tienen un riesgo de evento cardiovascular bajo a corto y largo plazo<sup>(171)</sup> y no necesitan más evaluaciones.

Una tercera categoría del riesgo global de Framingham se encuentra en una situación de **riesgo intermedio** con respecto a las dos anteriores; e incluye al segmento más amplio dentro de la población adulta del mundo occidental. Incluye a individuos en prevención primaria pero con más de un factor de riesgo coronario o con uno sólo pero con una edad suficiente; se corresponde con un riesgo global a los 10 años entre el 10 y el 20%; esta categoría es en la que se incluye el concepto de **arteriosclerosis subclínica**.

Los individuos incluidos en el concepto de arteriosclerosis subclínica; además de tener un riesgo global intermedio, presentan una importante *variabilidad individual*, por lo que existe una verdadera incertidumbre sobre el verdadero riesgo individual. Por tanto, es este grupo de individuos los que se pueden beneficiarse de una estratificación adicional del riesgo mediante el uso de técnicas de exploración incruentas (tabla 4); factibles, prácticas y efectivas que evalúen el resultado final de la exposición de las arterias a la carga total de factores de riesgo.

Es importante destacar que existen suficientes evidencias científicas<sup>(180)</sup> del valor predictivo de los hallazgos de varias técnicas diagnósticas de arteriosclerosis subclínica o isquemia silente como para recomendar su uso en pacientes con riesgo global intermedio, y en caso de obtener una prueba patológica considerar al individuo como de alto riesgo o equivalente a prevención secundaria. Por otro lado, la demostración de ausencia de arteriosclerosis subclínica es útil para mitigar la intensidad de la intervención, recalificando al individuo como de bajo riesgo.

Estas técnicas de diagnóstico de arteriosclerosis subclínica también se han aplicado en la enfermedad autoinmune, fundamentalmente en el lupus y en la AR, tanto en el territorio arterial carotídeo como en el coronario como el periférico; mediante la ecografía carotídea, la medición de calcio coronario por TAC y medición del índice tobillo brazo; que a continuación se detallan.

Técnicas	Hallazgos indicativos de aterosclerosis preclínica
Prueba de ejercicio (en varones) <sup>a</sup>	Isquemia coronaria
Índice de presión arterial tobillo/brazo <sup>a</sup>	Isquemia periférica
Ecografía carotídea <sup>a</sup>	Aumento del grosor íntima-media y placas en las carótidas
TC de haz de electrones <sup>b</sup>	Calcio coronario
Resonancia magnética <sup>b</sup>	Presencia, composición de placas de ateroma
Función endotelial <sup>b</sup>	Disminución de la dilatación postisquemia en la arteria braquial
Proteína C reactiva de alta sensibilidad <sup>b</sup>	Aumento de la concentración en suero
ECG <sup>c</sup>	Varios defectos (exceptuando evidencias de isquemia o infarto agudo)
Ecocardiografía convencional <sup>c</sup>	Disminución de la fracción de eyección, motilidad anormal de la pared ventricular
Gammagrafía con talio y otras pruebas de imagen de perfusión del miocardio <sup>c</sup>	Defectos de perfusión miocárdica
Ecocardiografía transesofágica <sup>c</sup>	Placas de ateroma en la aorta
Ecografía abdominal <sup>c</sup>	Aneurisma aórtico

<sup>a</sup>Recomendadas por la AHA<sup>9</sup>.

<sup>b</sup>Prometedoras pero sin suficientes evidencias científicas<sup>9</sup>.

<sup>c</sup>Utilizadas habitualmente en el diagnóstico de pacientes sintomáticos.

**Tabla 4.** Pruebas incruentas para detectar arteriosclerosis subclínica

\* Tomada de referencia 61.

## 1.4.- Métodos de diagnóstico de arteriosclerosis subclínica

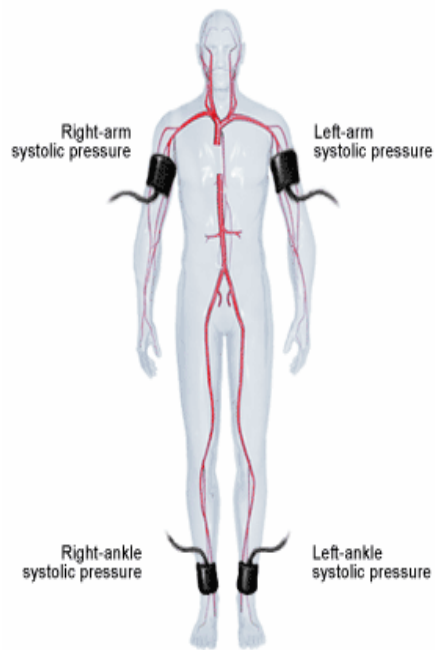
### 1.4.1.- Índice tobillo brazo

La evaluación de la presencia de enfermedad arterial obstructiva periférica (EAP) es muy importante, ya que varios estudios han demostrado que sujetos con EAP de los miembros inferiores aunque curse de forma asintomática, presentan una prevalencia elevada de enfermedad coronaria y, en menor medida cerebrovascular<sup>(173-176)</sup>. Además, en pacientes con cardiopatía isquémica un ITB patológico se relaciona con una mayor extensión y gravedad de arteriosclerosis coronaria<sup>(177)</sup>.

La prevalencia de la enfermedad arterial en España se ha estimado en el estudio VITAMIN<sup>(178)</sup>; en el que se realizó el ITB a una cohorte española de 439 individuos sin antecedentes de enfermedad vascular conocida. Del total de la muestra, el ITB fue  $<0,9$  en el 27,4% - relacionándose este dato en un análisis multivariante - con la edad, la presencia de diabetes mellitus y de hipercolesterolemia. A su vez, existió una relación significativa entre las diferentes categorías del Framingham y el ITB.

En los últimos años se ha analizado la transcendencia que tiene la presencia de un ITB  $< 0,9$ . Así, se ha observado que estos sujetos presentan un mayor número de lesiones ateromatosas en la ecografía carotídea, un mayor GIM<sup>(177,180)</sup> y una mayor prevalencia de estenosis carotídea. La mayoría de los trabajos también han relacionado un ITB patológico asociado a factores de riesgo vascular tradicionales, encontrando mayor prevalencia en relación principalmente con la edad, y también la diabetes, consumo de tabaco y cifras elevadas de presión arterial<sup>(175-178,181-183)</sup>.

Finalmente un ITB patológico se asocia a mayor mortalidad total a expensas de la mortalidad de origen cardíaco<sup>(184-187)</sup> y de ictus<sup>(188-190)</sup>, así como a una mayor incidencia de complicaciones coronarias<sup>(181,184)</sup>, mientras que su predicción para las complicaciones cerebrovasculares es inferior<sup>(184)</sup>.



	<b>ITB</b>	<b>Clínica</b>
<i>Normal</i>	<1,20-1,20	Normal
<i>Grado I</i>	0,90-1,10	Asintomático
<i>GradoIIa</i>	0,90-0,60	Claudicación200-600m
<i>GradoIIb</i>	0,60-0,40	Claudicación 50-200m
<i>GradoIII</i>	0,40-0,20	Dolor en reposo
<i>GradoIV</i>	<0,20	Alteraciones tróficas

**Fig 22.** Metodología del cálculo del ITB **Tabla 6.** Relación de los valores de ITB con la clínica

Es importante incidir en que la predicción del riesgo mediante el ITB se observa tanto en personas sin enfermedad vascular conocida como en sujetos con una enfermedad coronaria ya diagnosticada y en ambos sexos. De esta manera, la utilización de esta técnica en pacientes con riesgo intermedio de Framingham es útil para estratificar el riesgo y aumentar o disminuir la actitud terapéutica. En este sentido, un estudio reciente<sup>(191)</sup> de 1000 sujetos no diabéticos entre 60 y 79 años de edad sin manifestaciones clínicas previas de enfermedad cardiovascular; un 6,4% presentan arteriosclerosis subclínica en arterias de miembros inferiores, que llegaba hasta el 12% en los individuos con riesgo cardiovascular elevado.

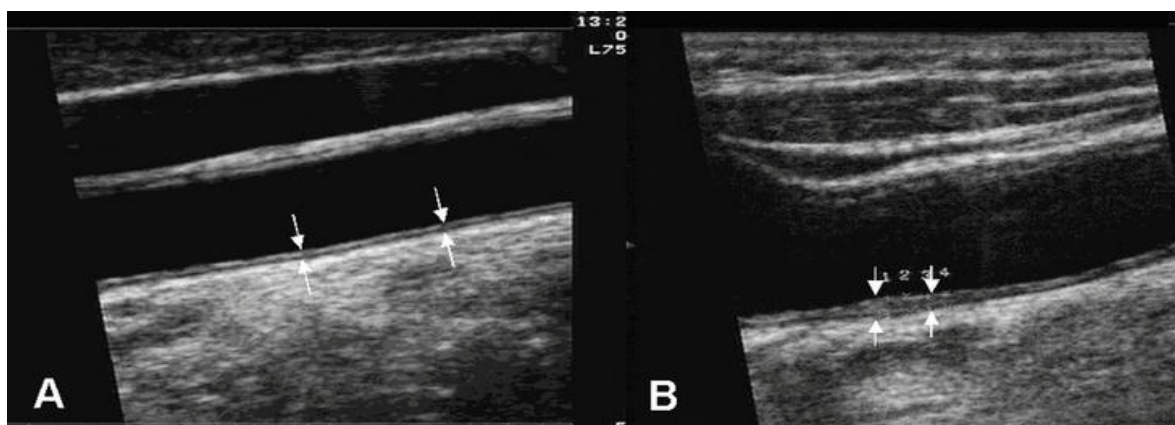
### 1.4.2.- Ecografía carotídea

La ecografía carotídea (en tiempo real o modo B y posteriormente con Doppler color) es un método poco costoso, preciso y reproducible para la evaluación in vivo del lumen y las paredes de las grandes arterias; y que permite evaluar in vivo las fases más precoces de la enfermedad arteriosclerótica cerebrovascular. La mayoría de los estudios se han realizado en el territorio carotídeo por su mayor accesibilidad. Los dos parámetros que se han relacionado con una mayor predicción del riesgo son el grosor íntima-media (GIM) (ver figura 17) y la presencia de placas de ateroma (ver figura 18).

El GIM es definido como la distancia existente entre las interfases luz vascular-íntima y media-adventicia; definidas mejor en la pared posterior arterial (ver apartado de métodos). Se han realizado estudios poblacionales en individuos sanos<sup>(192)</sup>, para poder definir el punto de corte del GIM y conocer cuál es el valor normal y cual el patológico. Así, el valor considerado como patológico es aquel mayor del percentil 75 para la edad y sexo; siendo la edad el principal factor que condiciona la progresión del GIM. También se correlacionan con esta progresión el LDL, el índice de masa corporal y la edad.

La importancia del GIM es que refleja la carga de factores de riesgo vascular, de ahí que varios estudios prospectivos en individuos asintomáticos de más de 45 años de edad han demostrado que el GIM es un factor de riesgo independiente de la incidencia de enfermedad coronaria<sup>(193-198)</sup> y accidente cerebrovascular<sup>(193,195,199,200)</sup>.

Por otro lado, varios estudios han evaluado los efectos de la terapia con estatinas<sup>(201,202)</sup> en la progresión o regresión de la arteriosclerosis vascular carotídea, en función de las variaciones del valor del GIM. Los resultados de estos estudios de intervención tienen en común que la modificación de los factores de riesgo puede producir cambios significativos valorables a nivel arterial. Por tanto, se demuestra la utilidad del GIM como marcador vascular de la progresión y regresión de la placa, así de los beneficios sobre ésta de la terapéutica aplicada.

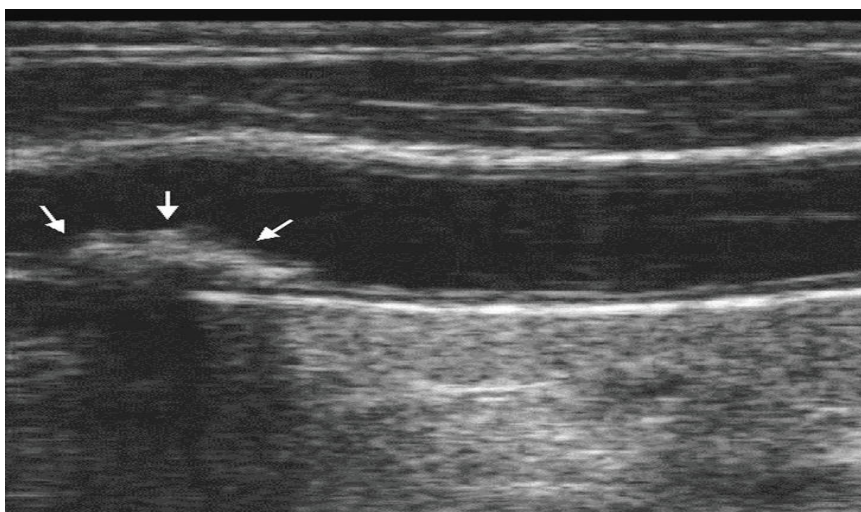


**Fig 17.** Grosor íntima-media (GIM). A GIM normal; B GIM aumentado (equivalente ecográfico de estría grasa)



Además del GIM la ecografía carotídea permite cuantificar el número, altura y tamaño de las **placas de ateroma** (engrosamientos focales del GIM con una altura >1,2mm o superior al 50% del GIM adyacente); como indicadores de una enfermedad más avanzada (ver figura 18 y apartado de métodos). Así, en los estudios donde se evidencia la presencia de placas se observa que siempre se asocian a un GIM mayor que cuando no hay placas, por lo que se sugiere que su mera detección es un equivalente de alto riesgo<sup>(190,191)</sup>.

Con la ecografía también se puede determinar la composición de las placas y su susceptibilidad para romperse y embolizar, de tal forma que las lesiones hiperecogénicas (ver figura 18) indican fibrosis y mineralización (placas estables); mientras que las hipoecogénicas se caracterizan por contenido lipídico, hemorragia o tejido necrótico (placas inestables). Un equivalente de alto riesgo es considerado la detección de placas que ocluyen >25% del lumen de un vaso carotídeo.

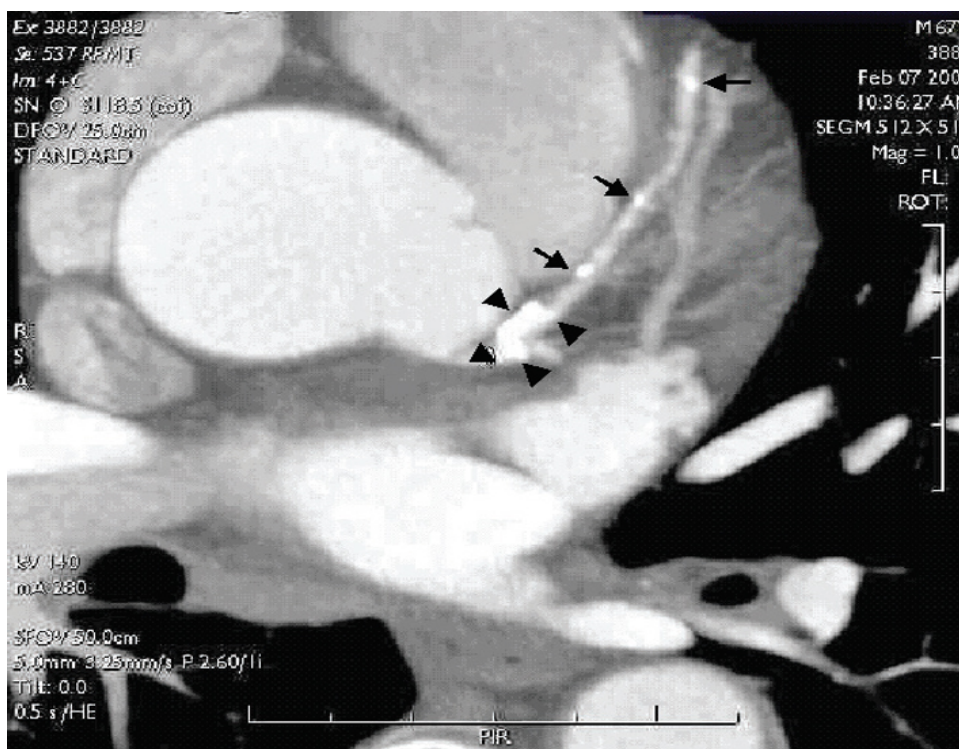


**Fig 18.** Ecografía en modo B. Placa hiperecogénica en pared posterior de carótida primitiva, con calcificación clara que causa sombra acústica posterior.

Por tanto, la ecografía carotídea proporciona una instantánea temporal del efecto acumulado de todos los factores de riesgo cardiovascular sobre el árbol arterial, minimizando la incertidumbre inherente a la variabilidad individual. Así, es considerada un importante predictor del riesgo vascular; de tal forma que en los estudios que se han realizado, tanto la presencia de un GIM aumentado o la detección de placas de ateroma supone un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular; mayor del valor predictivo de los factores de riesgo tradicionales; de tal forma que es muy válida para estratificar a los individuos de riesgo intermedio como de alto o bajo, y así mitificar o intensificar la acción terapéutica.

### 1.4.3.- Cuantificación de calcio coronario por tomografía axial computerizada

La calcificación de las arterias coronarias se considera, por sí misma, un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria<sup>(203,204)</sup>; asociándose con estadios avanzados de arteriosclerosis. Así, los pacientes con mayor cantidad de calcio en las arterias coronarias poseen mayor predisposición a presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad que aquellos con calcificación de menor grado<sup>(205)</sup>.



**Fig 19.** Calcificación de arteria descendente anterior por TAC

*\* Tomada de referencia 61.*

En los últimos años se está intentando determinar si la detección de calcificación coronaria por TAC puede considerarse un marcador de estenosis hemodinámicamente significativa; comparándole con la coronografía. Para estos estudios se han utilizado el TAC convencional, el TAC por haz de electrones y el TAC multicorte. Así, un estudio realizado en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria, demostró que el 80% de un grupo de 121 pacientes con estenosis significativa objetivada en la coronografía presentaba calcificación en arterias coronarias por TAC<sup>(206)</sup>.

Estos hallazgos también se han observado en individuos asintomáticos; de tal forma, que en una cohorte amplia de individuos asintomáticos de una media de 53 años estudiados con TAC y seguidos durante 3 años, una puntuación alta de calcio coronario tuvo alta capacidad predictiva de enfermedad coronaria, similar a la situación de prevención secundaria, de la cual puede considerarse un equivalente<sup>(207)</sup>. (Ver figura 19).

Como ya se ha mencionado anteriormente para el estudio de la calcificación coronaria se han utilizado varios tipos de TAC; aún así, la gran mayoría se han realizado mediante el TAC con haz de electrones<sup>(208,209)</sup>, que actualmente es la técnica considerada como la más adecuada. Para la cuantificación del calcio coronario el algoritmo más utilizado es el *Agatston score*, que es una medida de superficie basada en estudios de TAC con haz de electrones obtenidos con sincronización cardíaca prospectiva<sup>(208)</sup>. La cuantificación del calcio coronario desarrollado por Agatston, se mencionará en el apartado de métodos.

Se está comenzando a utilizar la cuantificación volumétrica por Callister et al<sup>(210)</sup> (ver apartado de métodos), al ser muy útil para demostrar en controles evolutivos si existe o no progresión de la enfermedad coronaria, ya que permite una mejor reproducibilidad de resultados con respecto a la cuantificación por superficie<sup>(211)</sup>. Además la cuantificación por volumen tiene como ventaja con respecto a la de superficie, el tener en cuenta las tres dimensiones y en que no utiliza un factor de atenuación arbitrario; de tal modo que mínimas variaciones en el área de atenuación pueden dar lugar variaciones substanciales en el score.

<b>Valor</b>	<b>Probabilidad de enfermedad coronaria</b>	<b>Riesgo vascular</b>
0	Muy baja	Muy bajo
1-10	Muy poco probable	Bajo
11-100	Probabilidad mínima	Moderado
101-400	Alta probabilidad	Moderado-alto
>400	Estenosis significativa	Alto

**Tabla 5.** Directrices para la interpretación de los pacientes asintomáticos en función de la puntuación obtenida por el método Agatston.

La aplicación práctica de esta técnica es útil en tres situaciones: por un lado, en el estudio de dolor torácico atípico, ya que existen datos que sugieren que en pacientes sin antecedentes coronarios que acuden por dolor torácico, la valoración de la calcificación de las arterias coronarias puede emplearse en la práctica clínica como indicador de enfermedad coronaria<sup>(212)</sup>. Por otro lado, es útil para determinar la evolución de arteriosclerosis coronaria en pacientes tratados de forma farmacológica, de tal forma que se han realizado estudios<sup>(210)</sup> con estatinas que concluyen que existe una relación entre el tratamiento con estatinas y las concentraciones de LDL y la evolución de calcio de las placas de arteriosclerosis (regresión, estabilización y progresión). Finalmente, la utilidad más importante, como ya se ha señalado anteriormente, es en individuos asintomáticos para estratificar el riesgo y aumentar o disminuir la intensidad terapéutica.

Es importante destacar que esta técnica tiene limitaciones importantes, principalmente en el hecho de que puede existir placas vulnerables, e incluso estenosis graves en ausencia de calcificación<sup>(213)</sup>. Además, es una técnica costosa y de difícil accesibilidad en todos los centros. Aun así, se considera que a mayor cantidad de calcio, existe mayor probabilidad de enfermedad vascular oclusiva, que la cantidad de calcio total se correlaciona con la cantidad total de placas de arteriosclerosis y que una cantidad elevada de calcio coronario se correlaciona con un riesgo de moderado a severo de padecer sintomatología cardiovascular en los siguientes 2-5 años.

## 1.5.- Investigación de arteriosclerosis subclínica en la AR

### 1.5.1.- Enfermedad vascular periférica

El estudio de arteriopatía periférica en la AR se ha descrito recientemente<sup>(214)</sup>. Se realizó con 243 pacientes con AR y 102 controles, excluyéndose el hábito tabáquico y un IMC>30kg/m<sup>2</sup>. Los pacientes con AR tenían una obstrucción arterial (definida por ITB<0,9) y una incompresibilidad arterial (definida por ITB>1,3) significativamente mayor. Los pacientes con AR, a su vez, presentaban mayor proporción de diabetes y mayor ITB de forma significativa.

Hay trabajos que combinan el estudio de enfermedad arterial periférica subclínica junto a otros territorios; realizando ecografía carotídea y electrocardiograma. Así, un estudio<sup>(215)</sup> con 40 pacientes con AR y sin factores de riesgo vascular conocidos previamente comparados con controles sanos; se observó una proporción de ITB<1 mayor en la AR de forma significativa. Otro estudio<sup>(144)</sup> con 647 pacientes con AR sin grupo control evaluó el efecto de los corticoides tanto en la arteriopatía periférica subclínica como carotídea. Se observó una incompresibilidad arterial (definida como un ITB>1,3) con mayor frecuencia en aquellos pacientes que tomaron una dosis de esteroides >16 mg/día, frente a los que nunca habían utilizado esteroides.

### 1.5.2.- Enfermedad carotídea

La utilización de la ecografía carotídea en el estudio de la lesión arteriosclerótica en las enfermedades autoinmunes comenzó a finales de los años 90, principalmente en el lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>(216-222)</sup>. En estos estudios coincidían en resaltar la mayor prevalencia de placas de ateroma y de mayor GIM en pacientes con LES con respecto a los controles. Así, la presencia de una edad avanzada, la existencia de acontecimientos coronarios previos y la elevación de la presión arterial sistólica se relacionaron con mayor gravedad de la placa. Por otro lado, el aumento del GIM se ha relacionado también con la edad avanzada, así como con la elevación de la presión arterial sistólica y una puntuación elevada en la escala de cronicidad del LES; Lupus Internacional Collaborating Clinics (SLICC); que evalúa la lesión orgánica crónica producida por la enfermedad. Así mismo, no se ha hallado correlación ni con el uso de prednisona o la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

En un estudio reciente<sup>(222)</sup> constituido por 197 pacientes con LES y por un grupo control, se confirmó que la presencia de placas de ateroma era más prevalente en pacientes con LES; así, sólo la presencia de dicha enfermedad, la edad avanzada, y la presencia de niveles elevados de colesterol eran factores independientes relacionados con la presencia de placas. Por otro lado, al comparar el grupo de LES que presentaban placa de ateroma y los que no, se ratifica lo hallado en estudios previos, es decir, una correlación positiva con la duración de la enfermedad, un índice de SLICC mayor y con

la presencia de menor tratamiento inmunodepresor; lo que argumenta el importante papel de la inflamación crónica como mecanismo aterogénico.

La aplicación de la ecografía carotídea en la AR se llevó a cabo algunos años más tarde que en el LES; realizándose varios estudios al comienzo del siglo XXI<sup>(223)</sup>. La mayoría de estos estudios implican a la duración de la enfermedad como el factor que más se relaciona con un mayor GIM y con la presencia de placas de ateroma. Así, un estudio<sup>(224)</sup> realizado con 47 pacientes con AR en comparación con grupo control sano, se observó un aumento del GIM y de la presencia de placas de ateroma de forma significativa en los pacientes con AR; siendo la edad, la mayor afectación extraarticular y el tiempo de evolución de la enfermedad los factores que mejor predecían las alteraciones morfológicas carotídeas. Otros tres estudios<sup>(225,226,215)</sup> sin diferencias significativas en cuanto a los factores de riesgo vascular, llegaron a las mismas conclusiones.

Además, un estudio reciente<sup>(227)</sup> evaluaba la presencia de placas de ateroma en 101 pacientes con LES, 80 pacientes con AR (ambos sin antecedentes conocidos de enfermedad vascular) y en 105 controles sanos. La prevalencia de placas de ateroma fue mayor en los pacientes con LES y con AR; así como la tonometría de la arteria radial, a pesar que los controles presentaban de forma significativa más factores de riesgo vascular. Ésta se relacionó en ambas en los pacientes con ambas enfermedades con parámetros inflamatorios como la PCR y la IL-6.

Los estudios mencionados anteriormente, excluían aquellos pacientes con AR que presentaban diagnóstico ya conocido previamente de factores de riesgo vascular; de tal forma que en los últimos años se han comenzado a incluir para una mejor evaluación del verdadero riesgo vascular intrínseco a la propia AR. Así, en un estudio<sup>(228)</sup> con 204 pacientes con AR comparado con 102 de grupo control, se observó un aumento del GIM y de la presencia de placas de ateroma en los pacientes con AR. En éstos, existían más pacientes diabéticos y obesos de forma significativa con respecto al grupo control. El aumento del GIM se relacionó con un aumento de velocidad de sedimentación globular (VSG) en ambos grupos; por lo que se empezó a valorar la posibilidad que los factores de riesgo vascular tuvieran más consistencia que la propia AR en los cambios observados en la carótida.

Esta relación entre las alteraciones morfológicas carotídeas y los parámetros inflamatorios, también se ha evaluado en pacientes con AR sin comparación con grupo control. Así, en un estudio con 603 pacientes con AR<sup>(229)</sup> sin excluir aquellos con factores de riesgo vascular ya conocidos previamente, las variaciones del GIM y la presencia de placas de ateroma se explicaban en un 11-16% por factores demográficos como edad y tiempo de evolución de la enfermedad, un 4-12% debido a factores de riesgo vascular y 1-6% por factores intrínsecos derivados de la propia enfermedad, sobre todo en jóvenes; la VSG fue mayor cuanto mayores eran los factores de riesgo vascular. Al comparar aquellos pacientes con y sin placas de ateroma, se observó que los que las tenían, presentaban criterios de hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia con mayor frecuencia.

Siguiendo esta línea de investigación, se han realizado varios estudios en los que tampoco relacionaban de forma significativa el aumento del GIM y la presencia de AR; de tal forma, que han relacionado el aumento del GIM con factores de riesgo vascular como la edad y la dislipemia<sup>(230)</sup> (tanto en arterias carótidas como en femorales). En otro trabajo<sup>(231)</sup>, los factores de riesgo vascular tenían tal importancia que el GIM fue mayor en el grupo control y, aunque existieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la presencia de placas de ateroma; los pacientes con AR que las presentaban con mayor frecuencia tenían más edad, mayor hábito tabáquico y criterios de hipertensión arterial e hipercolesterolemia, de forma significativa.

En la AR hay estudios que relacionan el GIM y las placas de ateroma con el tratamiento farmacológico de la enfermedad. Así, en un estudio mencionado anteriormente<sup>(144)</sup>, se valora la exposición a los glucocorticoides en 647 pacientes con AR y factores de riesgo vascular ya conocidos previamente; con la presencia de enfermedad arterial periférica y carotídea subclínica. Con respecto a la enfermedad carotídea, en los pacientes que no habían recibido esteroides (un 34% de la muestra) se observó que un 47% tenían placas de ateroma; mientras que entre los que habían recibido una dosis de corticoides >16 mg/día, un 62% las presentaban. En este sentido, otro estudio<sup>(231)</sup> demuestra que la presencia de placas en pacientes con AR está significativamente relacionado con el uso de antiTNF $\alpha$ . Este hecho se podría explicar al considerar el mayor uso de tratamiento inmunosupresor como marcador de actividad y severidad de la enfermedad. El siguiente paso será el analizar la evolución del GIM y la placa de ateroma tras un determinado tiempo de uso de otro tipo de tratamientos como los FAME o los AINE's.

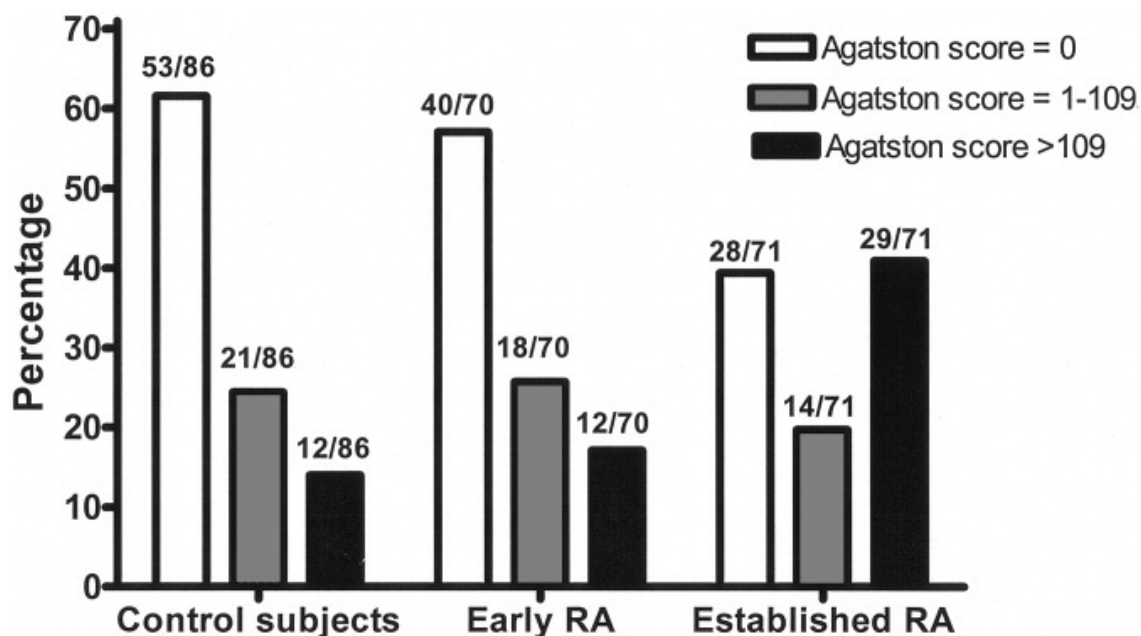
### **1.5.3.- Enfermedad coronaria**

Como ya se ha mencionado anteriormente, el TAC es una prueba costosa con difícil accesibilidad para la mayoría de los centros, a diferencia de la ecografía carotídea, por tanto los estudios que aplican esta técnica en el LES y en la AR, son muy escasos.

Con respecto a los estudios en LES, hay dos reseñables. El primero, realizado en el año 1999<sup>(232)</sup> sólo tenía un tamaño muestral de 13 pacientes con LES con dos o más factores de riesgo vascular, comparados con un grupo control; no siendo valorables los resultados. En cambio, en un estudio reciente<sup>(233)</sup> se calculó el calcio coronario en 65 pacientes con LES sin antecedentes de enfermedad coronaria, pero con factores de riesgo vascular conocidos y con una edad media de 40 años comparados con 69 controles. Se observó que la calcificación coronaria, medida por el score de Agatston, era mayor en los pacientes con LES con un valor medio de Agatston de 68 frente a un valor de 8 en el grupo control; aunque sólo 7 pacientes con LES tuvieron un score >100. Entre los pacientes con LES la duración de la enfermedad no influía de forma estadísticamente significativa en la presencia o no de calcificación coronaria; pero sí la edad y el ser varón. La diferencia en ambos grupos, no sólo se puede establecer por el factor inflamatorio intrínseco al LES; sino que los factores de riesgo vascular también podrían estar jugando un papel importante en el incremento del score de Agatston. Así, en este estudio, los pacientes con LES tenían una mayor prevalencia de hipertensión, hábito tabáquico y de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular que el grupo control.

En la AR, hay un estudio reciente<sup>(234)</sup> que compara la prevalencia y la severidad de la arteriosclerosis coronaria evaluada por la calcificación coronaria; en pacientes con AR de reciente diagnóstico (<5 años de evolución) (70 pacientes), pacientes con AR establecida(>10 años de evolución) (71 pacientes) y un grupo control (86 pacientes). Los pacientes con AR establecida presentaban mayor edad y criterios de hipertensión arterial con mayor frecuencia que en los otros dos grupos; el perfil lipídico fue semejante en los tres grupos. Se observó que el valor medio de Agatston fue mayor en pacientes con AR establecida en comparación con los otros dos grupos de forma significativa (ver figura 20). Por otro lado, la calcificación coronaria era más prevalente en pacientes con AR establecida (60,6%) que en pacientes con AR de reciente diagnóstico (42,9%) y el grupo control (38,4%); de tal forma que el odds ratio para tener una calcificación coronaria severa (definida por un Agatston >109) en pacientes con AR establecida era de 3,42 (ver figura 20).





**Fig 20.** Distribución de la cuantificación de calcio coronario por TAC en pacientes con AR de reciente diagnóstico, AR mantenida y grupo control.

\* Tomada de referencia 234.

#### 1.5.4.- Alteraciones electrocardiográficas

Está bien establecido, que el grado de dispersión del QT representa un aumento en la susceptibilidad de presentar taquiarritmias ventriculares y muerte súbita; por lo que es importante su tipificación en en estudio de cualquier cardiopatía. Así, en la valoración de cardiopatía subclínica en la AR, este parámetro también ha sido estudiado. El mecanismo por el que se producen estas alteraciones del ritmo cardíaco en la AR, no es bien conocido; se postula que pueden estar en relación con la presencia de nódulos reumatoideos o lesiones inflamatorias en el miocardio; además de la vasculitis y la arteriosclerosis coronaria.

Se ha utilizado en diversos trabajos tanto la dispersión del QT (QTd) (definida como la diferencia entre el QT máximo y mínimo) como el intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca (QTc) (ver apartado de métodos). En un estudio<sup>(235)</sup> realizado a 42 AR comparado con controles sanos, sin cardiopatía conocida, se concluyó que tanto el QTd como el QTc eran significativamente mayores en los pacientes con AR. Además, otro estudio realizado en 2002<sup>(236)</sup>, con 40 pacientes con AR y los mismos controles, también se llegó a la misma conclusión, añadiendo con respecto al estudio anterior, que tanto el QTd como el QTc eran mayores en aquellos pacientes con AR de más de cinco años de evolución, relacionando estas alteraciones electrocardiográficas con el tiempo de evolución de la enfermedad. También se realizó un análisis ecocardiográfico, concluyéndose que los parámetros de disfunción diastólica estaban más alterados de

forma significativa en los pacientes con AR; principalmente en aquellos con mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

Por otro lado, además de evaluar el grado de dispersión del QT; también se han evaluado otro tipo de arritmias; hallándose resultados contradictorios. Así, en el estudio referido anteriormente<sup>(235)</sup>, se realizó Holter electrocardiográfico de 24 horas; observándose que la mayoría de los pacientes con AR presentaban mayor número de complejos prematuros ventriculares. En cambio, en otro estudio también realizado con electrocardiograma de 24 horas a 70 pacientes con AR<sup>(237)</sup>, el hallazgo de arritmias cardíacas fue similar a los controles y no se relacionaron con la evolución de la AR ni el tratamiento ni la presencia de factor reumatoide o de manifestaciones extraarticulares.

Finalmente, como ya se ha comentado en los dos apartados anteriores, hay un estudio<sup>(215)</sup> que evalúa el intervalo QT junto a la arteriopatía periférica y carotídea. Se observó un QTd mayor de forma significativa en aquellos pacientes con AR, principalmente en aquellos que tomaban esteroides.

## **HIPÓTESIS**

## 2.1 Fundamentos

- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de etiología desconocida, con predominio de afectación articular y que representa una importante alteración en la calidad de vida. Diversos estudios han demostrado que también representa una disminución significativa de la esperanza de vida, con una tasa de mortalidad estandarizada (relación entre la mortalidad observada y la esperada) media entorno a 1,70<sup>(5)</sup>. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más frecuente de muerte en estos pacientes, tanto en varones como en mujeres<sup>(9)</sup>; siendo la cardiopatía isquémica la más frecuente, seguida por la enfermedad cerebrovascular<sup>(10,11)</sup>. Por tanto, se considera que en la AR tiene lugar una arteriosclerosis acelerada, que no puede ser explicada por los factores de riesgo tradicionales.
- El concepto actual de la fisiopatología de la placa de ateroma, se basa en considerarla como un fenómeno inflamatorio<sup>(19-22)</sup>, en el que intervienen elementos celulares y moleculares presentes también en el mecanismo patogénico de la AR. Así, se ha descrito elevaciones de la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, como marcador de inflamación crónica de baja intensidad, y por tanto, potente marcador de enfermedad arteriosclerótica<sup>(37)</sup>; en los pacientes con AR. Por otro lado, se ha demostrado la presencia de poblaciones de linfocitos T CD4+/CD28- en pacientes con AR, que también están presentes en pacientes con síndrome coronario agudo<sup>(48)</sup> así como elevación sérica de moléculas de adhesión y citocinas como la IL-6 y 1<sup>(69,60)</sup>. A su vez, la AR presenta disfunción endotelial mediante la disminución de la síntesis de óxido nítrico<sup>(53)</sup> o por la acción del TNF $\alpha$  sobre el endotelio<sup>(56)</sup>; demostrándose mediante estudio ecográfico de arteria braquial tanto en pacientes con AR de larga evolución<sup>(62)</sup> y en pacientes jóvenes con AR de baja severidad<sup>(63)</sup>.
- Aunque el proceso inflamatorio sistémico es la base del aumento del riesgo de ECV en la AR, está también potenciado por los factores de riesgo vascular tradicionales y emergentes. Por tanto, en la AR se ha demostrado un perfil lipídico proaterogénico<sup>(135,136)</sup> y aumento de resistencia a la insulina<sup>(98)</sup> debido a las modificaciones oxidativas de las LDL realizadas por diferentes citocinas. Por otro lado, también se ha demostrado en la AR un estado procoagulante<sup>(77,78)</sup> con elevación sérica de los niveles de factor von Willebrand, dímero D y fibrinógeno. En cuanto a los factores de riesgo vascular emergentes, se ha observado aumento de la lipoproteína (a) tanto en las AR sin tratamiento como en las activas<sup>(117)</sup>; y de microalbuminuria como reflejo de disfunción endotelial<sup>(134)</sup>.

- Los fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad presentan respecto al riesgo cardiovascular una dualidad, ya que por un lado tienen un efecto beneficioso en cuanto a la disminución del proceso inflamatorio sistémico y, por otro, potencian ciertos factores de riesgo. Así, algunos estudios afirman el riesgo de tener un evento coronario en la AR tras la supresión del tratamiento con AINE's es significativo<sup>(138)</sup>; así como el aumento de eventos coronarios tras tratamiento con inhibidores de la ciclooxygenasa 2; estudio VIGOR<sup>(139)</sup>. Por otro lado, los esteroides, por su acción antiinflamatoria, en la AR mejoran la sensibilidad periférica a la insulina<sup>(142,143)</sup> o aumentan los niveles de colesterol asociado a HDL en la AR en remisión<sup>(141)</sup>; mientras que otros estudios afirman que su utilización se asocia con mayor incidencia de placas de ateroma en la ecografía carotídea o menor ITB. También se ha estudiado el aumento de niveles séricos de homocisteína tras tratamiento con metotrexate<sup>(108,109)</sup>; mientras que el tratamiento con éste, está demostrando disminuir la mortalidad cardiovascular en la AR en estudios recientes<sup>(13)</sup>. Finalmente, se está comenzando a evaluar el impacto de los fármacos antiTNF $\alpha$  sobre el riesgo vascular en la AR, observándose una disminución de la disfunción endotelial<sup>(152,153)</sup> y mejoría del perfil lipídico y de la resistencia a la insulina<sup>(155,156)</sup>.
- Debido al potencial riesgo vascular en los pacientes con AR; es importante un diagnóstico precoz de arteriosclerosis subclínica para permitir el establecimiento de intervenciones preventivas tanto en el cambio de hábitos de vida, como farmacológicamente, con estatinas por ejemplo, como ya se demostró en el estudio TARA<sup>(162)</sup>. Para este diagnóstico precoz, se pueden utilizar técnicas no invasivas, cuyo valor predictivo de posteriores episodios clínicos cardiovasculares ha sido claramente demostrado en la población general. Las pruebas más recomendadas son el Índice tobillo-brazo (ITB)<sup>(173)</sup> para el estudio de la enfermedad arterial periférica subclínica, la ecografía carotídea<sup>(192)</sup>, mediante la medición del grosor íntima-media (GIM) para el territorio cerebrovascular y la cuantificación de calcio coronario por tomografía axial computerizada(TAC), para la detección de arteriosclerosis subclínica coronaria.
- Estas pruebas no invasivas de detección precoz de arteriosclerosis subclínica, han sido aplicadas a pacientes con AR, en diversos estudios. Así, se ha demostrado un ITB significativamente menor en pacientes con AR frente a controles, principalmente en relación con el número de articulaciones afectadas<sup>(214)</sup>. Por otro lado, la ecografía carotídea ha mostrado en varios estudios, que el GIM y la presencia de placas de ateroma es mayor en la AR y se asocia a la duración de la enfermedad a la edad en el momento del estudio, así como a marcadores de inflamación como la velocidad de sedimentación globular y la PCR<sup>(223)</sup>. Finalmente, también se han hallado valores de calcio coronario mayores en la AR que en los controles, principalmente en los pacientes con AR establecida frente a los de reciente diagnóstico<sup>(234)</sup>. No existen estudios que valoren la prevalencia de artriosclerosis subclínica en los pacientes con AR, en los tres territorios arteriales de forma conjunta.

## **2.2 Hipótesis de trabajo**

El incremento de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con AR está asociado a una aterosclerosis prematura, que puede ser detectada precozmente mediante técnicas no invasivas. Sin embargo, la intervención de mecanismos inflamatorios, además de los factores de riesgo clásicos, podría cambiar la expresión de la enfermedad vascular en los diferentes territorios arteriales. La detección de arteriosclerosis subclínica en cualquiera de ellos podría mejorar la estimación del riesgo cardiovascular real de estos pacientes, el cual resulta probablemente infravalorado por los métodos probabilísticos convencionales. Dicho hallazgo permitiría también la instauración de medidas más intensas y adecuadas para la prevención primaria de las complicaciones de la enfermedad vascular.

## **OBJETIVOS**

### **3.1.- Objetivo general**

Estimar la prevalencia de enfermedad vascular subclínica en el territorio arterial periférico, coronario y carotídeo en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide y sus determinantes.

### **3.2.- Objetivos específicos**

1. Determinar la frecuencia de enfermedad cardiovascular conocida entre los pacientes con AR.
2. Conocer la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en estos pacientes.
3. Investigar la presencia de los factores de riesgo cardiovascular nuevos o emergentes en los mismos.
4. Estimar el perfil de riesgo vascular global de los pacientes con AR mediante la aplicación de las ecuaciones de uso más habitual.
5. Investigar la presencia de ateromatosis subclínica en los diferentes territorios vasculares en estos pacientes y analizar las diferencias entre los mismos.
6. Investigar las relaciones entre la ateromatosis subclínica y las características relacionadas con la enfermedad reumática y su tratamiento.
7. Investigar las relaciones entre la ateromatosis subclínica y los factores de riesgo vascular clásicos y emergentes, así como con las estimaciones de riesgo global.
8. Analizar específicamente su relación con los marcadores inflamatorios.
9. Conocer la aplicabilidad y rentabilidad de las técnicas no invasivas para detectar arteriosclerosis subclínica en pacientes con AR.



## **PACIENTES Y MÉTODOS**

## 4.1 Diseño y ámbito del estudio

Estudio observacional transversal realizado en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Madrid). Este hospital es el centro de referencia para una población de aproximadamente 350.000 habitantes; perteneciente al Área Sanitaria número 3 del Instituto Madrileño de Salud (IMSALUD). La atención sanitaria pública especializada se presta en el hospital y en sus consultas externas de Alcalá de Henares (C.E.P. “Virgen del Val”) y de Torrejón de Ardoz (C.E.P. de Torrejón).

La consulta de Reumatología está integrada en el servicio de Enfermedades del Sistema Inmune (ESI); formado también por las consultas de Oncología y Alergología. El número anual de consultas externas de reumatología es de 16.838, en las que se incluyen las realizadas a pacientes citados por primera vez y las de seguimiento. El número total de pacientes con AR que son seguidos en estas consultas es de aproximadamente 2000.

El estudio se realizó entre los meses de abril del 2005 y agosto del 2006.

## 4.2 Pacientes

### 4.2.1 Casos

#### 4.2.1.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticados de artritis reumatoide según los criterios propuestos en 1987 por el Colegio Americano de Reumatología<sup>(238)</sup>; independientemente de los años de evolución de la enfermedad, actividad de la misma y del tratamiento actual o previo utilizado para el control de la enfermedad.
2. Pacientes de ambos sexos y con una edad comprendida entre los 40 y 70 años.
3. Consentimiento informado por escrito para participar en el estudio (anexo 1).

#### 4.2.1.2 Criterios de exclusión

1. Diagnóstico de otra enfermedad inflamatoria autoinmune (lupus eritematoso sistémico, vasculitis, etc) asociada a la artritis reumatoide.
2. Diagnóstico previo de enfermedad vascular arteriosclerótica (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica).
3. Presencia de cualquier comorbilidad crónica que afecte a la supervivencia a medio plazo (neoplasias, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o trastornos neurodegenerativos).

### 4.2.2 *Controles*

#### 4.2.2.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticados de artrosis de etiología idiopática o traumática; independientemente de los años de evolución de la enfermedad, actividad de la misma y del tratamiento actual o previo utilizado para el control de la enfermedad.
2. Pacientes de ambos sexos y con una edad comprendida entre los 40 y 70 años.
3. Consentimiento informado por escrito para participar en el estudio (anexo 1).

#### 4.2.2.2 Criterios de exclusión

1. Diagnóstico de artrosis secundaria o artrosis primaria erosiva.
2. Diagnóstico de otras formas de artritis (microcristalina, espondiloartropatía o seronegativa).
3. Diagnóstico previo de enfermedad vascular arteriosclerótica (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica).
4. Presencia de cualquier comorbilidad crónica que afecte a la supervivencia a medio plazo (neoplasias, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o trastornos neurodegenerativos).

## 4.3 Metodología

### 4.3.1 Protocolo del estudio

De todos los pacientes citados diariamente en las consultas externas de Reumatología del Área Sanitaria número 3 del Instituto Madrileño de Salud (IMSALUD), eran seleccionados de forma consecutiva aquellos que reunían los criterios de inclusión, tanto los pacientes con AR como con artrosis. Esta selección fue realizada por los diferentes facultativos especialistas en Reumatología del área, quienes informaban a los pacientes sobre los objetivos y procedimientos del estudio (anexo 1) y, tras obtener el consentimiento para participar (anexo 1), eran citados en la consulta de enfermería de Reumatología.

Posteriormente, en dicha consulta se extrajo una analítica sanguínea a primera hora de la mañana en ayunas y se recogió orina de una micción; consecutivamente, también la enfermera realizó el cuestionario protocolizado para la escala de actividad de la enfermedad DAS 28 (Disease activity score) (ver apartado 4.3.2.2) en los pacientes con AR. A su vez, a todos los pacientes se les dio una citación para acudir a la consulta de Medicina Interna por la tarde.

Cada tarde de citaciones, se evaluaba a tres pacientes. A cada paciente se le realizó una entrevista clínica que incluía un cuestionario protocolizado tanto de factores de riesgo vascular (anexo 2) como de variables relacionadas con la enfermedad reumatológica (anexo 3). Tras dicha entrevista, en la misma consulta se pesó, se midieron la talla y el perímetro cintura; así como la presión arterial. Posteriormente, también se realizó un electrocardiograma y se calculó el Índice tobillo-brazo (ITB).

Al finalizar estas pruebas, esa misma tarde, en el servicio de radiología, se realizó la cuantificación de calcio coronario por tomografía axial computerizada (TAC) y la ecografía carotídea.

### **4.3.2 Variables clínicas**

Mediante entrevista personal, se determinaron las variables clínicas referentes a la enfermedad reumatológica y a los factores de riesgo vascular; y se recogieron en dos formularios (ver anexos 2 y 3).

#### **4.3.2.1 Variables relacionadas con los factores de riesgo vascular (anexo 2)**

*Edad y sexo*

*Hábito tabáquico:*

- Frecuencia: se codificó como nunca, exfumador y fumador activo.
- Hábito acumulado: se expresó por el número de paquetes por año; calculado por el número de paquetes/día x número de años de consumo.

*Diagnóstico previo de diabetes mellitus:*

- Tiempo de evolución: se expresó en años, y se calculó mediante la diferencia entre la fecha de consulta y la fecha del diagnóstico.
- Microangiopatía: hace referencia a la presencia de retinopatía; neuropatía o nefropatía.

*Diagnóstico previo de hipertensión arterial:*

- Tiempo de evolución: se expresó en años, y se calculó mediante la diferencia entre la fecha de consulta y la fecha del diagnóstico.
- Número de fármacos antihipertensivos.

*Diagnóstico previo de hipercolesterolemia:*

- Tiempo de evolución: se expresó en años, y se calculó mediante la diferencia entre la fecha de consulta y la fecha del diagnóstico.
- Tratamiento con estatinas: se codificó como sí/no.
- Tratamiento con otros hipolipemiantes: se codificó como sí/no.

*Antecedentes familiares de primer grado con ECV:* fallecimiento anterior a los 55 años en los varones y a los 65 años en las mujeres.

*Antecedentes de síntomas sugestivos de enfermedad coronaria:* se codificó como sí/no.

*Antecedentes de síntomas sugestivos de enfermedad cerebrovascular:* se codificó como sí/no.

*Antecedentes de claudicación intermitente:* se codificó como sí/no.

#### 4.3.2.2 Variables relacionadas con la enfermedad reumatológica (anexo 3)

##### a) Variables relacionadas con la evolución y severidad

*Años de evolución:* se expresó en años, y se calculó mediante la diferencia entre la fecha de consulta y la fecha del diagnóstico.

*Escala de actividad de la enfermedad DAS 28 (Disease activity score)* <sup>(238)</sup> : es una de las escalas más utilizadas para medir el grado de actividad de la AR. Incluye en su fórmula el número de articulaciones dolorosas sobre 28 (Índice de Riche modificado), número de articulaciones tumefactas, velocidad de sedimentación globular (VSG) y evaluación de la actividad global de la enfermedad por el paciente, en una escala analógica visual (EVA) de 10 cm en donde “0” se codifica como muy bien y “10” como muy mal. El cálculo del DAS 28 se realiza según la fórmula siguiente:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times \text{NAD28} + 0,28 \times \text{NAT28} + 0,70 \times \text{VSG} + 0,014 \times \text{EVA}$$

NAD28= número de articulaciones dolorosas sobre 28 o Índice de Riche modificado

NAT28= número de articulaciones tumefactas sobre 28.

Los valores del DAS 28 se codificaron de la siguiente manera:  $\leq 3,2$ : actividad baja; 3,2-5,1 actividad moderada;  $>5,1$  actividad severa.

*Afectación extraarticular:* se expresó como la presencia de cualquiera de las siguientes afectaciones sistémicas derivadas de la AR: afectación renal, ocular, pulmonar, neurológica, hematológica, nódulos reumatoideos y vasculitis.

##### b) Variables relacionadas con los tratamientos

*Analgésicos:* hace referencia a fármacos tipo paracetamol, metamizol o derivados opiáceos. Se codificó su frecuencia de utilización como nunca, esporádicamente, frecuentemente (al menos una vez semanal) y a diario.

*Antiinflamatorios:* hace referencia a fármacos tipo antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) o inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX 2). Se codificó su frecuencia de utilización como nunca, esporádicamente, frecuentemente (al menos una vez semanal) y a diario.

*Esteroides:* se analizó la frecuencia de utilización; codificada como nunca, esporádicamente, frecuentemente (al menos una vez semanal) y a diario. También se evaluó la dosis diaria expresada en mg/día, así como el tiempo de tratamiento hasta el momento del estudio, independientemente de la frecuencia, expresado en meses.

*AntiTNF $\alpha$*  (*infliximab*, *etanercept*, *adalimumab*): se analizó la *frecuencia* de utilización; codificada como nunca, esporádicamente, frecuentemente (al menos una vez semanal) y a diario. También se evaluó el *tiempo de tratamiento* hasta el momento del estudio, independientemente de la frecuencia, expresado en meses.

*Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)*: se incluyeron al metotrexate, la salazopirina, las sales de oro, los antipalúdicos, la ciclosporina, la azatioprina y la leflunomida. En todos ellos se evaluó el tiempo de tratamiento hasta el momento del estudio expresado en meses.

En el grupo control, formado por pacientes con artrosis, sólo se recogió la toma de analgésicos y de AINE's, ya que el resto de variables son específicas de la AR.

#### 4.3.2.3 Variables determinadas mediante evaluación clínica

*Peso*: se expresó en kilogramos y se determinó mediante una balanza convencional, pesando a los pacientes con ropa ligera.

*Talla*: se expresó en metros y se determinó mediante una cinta métrica.

*Perímetro cintura*: se expresó en centímetros y se determinó mediante una cinta métrica en el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca.

*Obesidad central*: se definió según los criterios de la ATP III <sup>(97)</sup>; es decir, la presencia de un perímetro cintura >102 cm para los varones y > 88 cm para las mujeres.

*Presión arterial*: se determinó la presión arterial sistólica y diastólica mediante un esfigmomanómetro digital homologado.

*Electrocardiograma (ECG)*: se realizó un ECG de 12 derivaciones a una velocidad de 25 mm/sg. Se determinó la *frecuencia cardíaca*, el *ritmo* (codificado como sinusal o no sinusal); presencia de *hipertrofia ventricular*, *bloqueo AV* (presencia de un intervalo PR alargado), *bloqueos de rama* e *infarto agudo de miocardio (IAM)* silente (presencia de una onda Q patológica en varias derivaciones congruentes). A su vez, se midió el intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca según la fórmula de Bazett (QTc) <sup>(239)</sup>; considerándose un QT alargado como aquel mayor de 0,45sg.



#### 4.3.3 Determinaciones analíticas

Se realizaron tras extracción de sangre en ayunas, de al menos 12 horas, a primera hora de la mañana, en la consulta de enfermería reumatológica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

La glucemia basal, la creatinina (Cr), el colesterol total, el colesterol asociado a HDL, los triglicéridos, se determinaron por métodos enzimáticos mediante un autoanalizador Olympus AU 5400 (Olympus Optical Co Ltd, Shunjoku, Japan). Para la medición del colesterol HDL se realizó la precipitación previa del colesterol VLDL y LDL mediante ácido fosfotúngstico-Mg. Las apoproteínas A1 y B se cuantificaron por inmunofelometría (Dade Behring GmbH, Marburg, Alemania). Los rangos de referencia para estas determinaciones fueron: glucemia 75 a 100 mg/dl, creatinina 0,40 a 1,35 mg/dl, colesterol total entre 70 y 220 mg/dl, colesterol asociado a HDL 35 a 150 mg/dl, los triglicéridos entre 38 y 150 mg/dl, la ApoA1 de 110 a 205 mg/dl, y la ApoB entre 55 y 140 mg/dl.

Los niveles de microalbuminuria también se determinaron en el autoanalizador Olympus AU 5400 en una sola micción en mg por gramo de creatinina. Este valor equivale al obtenido en una orina de 24 horas y la cantidad normal es <30mg/24h.

La proteína C reactiva (PCR), la haptoglobina, la lipoproteína(a) (Lp(a)) y el factor reumatoide (FR) se determinaron utilizando un nefelómetro BN II (Dade Behring GmbH, Marburg, Alemania). Los valores normales de referencia fueron: una PCR <10 mg/l, haptoglobina entre 35 y 200 mg/dl, Lp(a) <200mg/dl y FR <10UI/ml. Por tanto, se consideró *FR detectable* cuando su valor era mayor de esta cifra.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) se determinó con el analizador Vesmatic 30 (A. Menarini Diagnostics, Florencia, Italia). El fibrinógeno se determinó con el test STA fibrinogen (trombina humana >70 unidades del NIH/ml, liofilizada) en un analizador STA (Roche Diagnostics, Asnieres, Francia). Sus valores de referencia normales fueron: valores de VSG <20 mm/1ª hora y de fibrinógeno entre 177 y 414 mg/dl.

La homocisteinemia se determinó mediante un nefelómetro BN II (Dade Behring GmbH, Marburg, Alemania), utilizando el kit comercial AXSYM homocysteine (Abbott®, Dundee, Reino Unido); los valores normales de referencia fueron entre 3,36 y 20,44 µmol/L. La PCR ultrasensible se midió cuando los valores de PCR fueron <10 mg/l. Se determinaron en un autoanalizador Olympus AU 5400 (Olympus Optical Co Ltd, Shunjoku, Japan), mediante el kit comercial de Dade Behring® (Newark, Estados Unidos). Finalmente los niveles de NTproBNP se determinaron también en un autoanalizador Olympus AU 5400 (Olympus Optical Co Ltd, Shunjoku, Japan), mediante el kit comercial Flex® reagent cartridge de Dade Behring® (Newark, Estados Unidos); sus valores de referencia fueron de 68-112 pg/ml.

#### 4.3.4 Variables calculadas

Se determinaron a partir de los datos obtenidos en la entrevista y evaluación clínica, y de los datos analíticos. Se calcularon las siguientes variables:

*Índice de masa corporal (IMC)*: se calculó como el cociente del peso en kilogramos y la talla al cuadrado expresada en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

*Colesterol asociado a LDL*: se calculó a partir de la fórmula de Friedewald; siempre y cuando los valores de triglicéridos fueran  $<400 \text{ mg/dl}$ :

$\text{Colesterol LDL}(\text{mg/dl}) = \text{colesterol total} - (\text{colesterol HDL} + \text{Triglicéridos}/5)$ .

*Aclaramiento de creatinina*: se calculó a partir de la fórmula de Cockcroft- Gault:

$$\text{ClCr}(\text{ml/min}) = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso en kg}] / (72 \times \text{Cr en plasma})^*$$

\* En las mujeres se multiplicó por 0,85.

*Riesgo coronario global*: se estimó mediante la Ecuación de Framingham. Para ello, se ha utilizado la última versión de la ecuación que incluye a la diabetes mellitus como variable independiente<sup>(170)</sup> y no la versión actual que estableció el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (National Cholesterol Education program, NCEP)<sup>(169)</sup>, en el que se eliminó la presencia de diabetes mellitus y de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) para su cálculo. Por tanto, en la ecuación se han incluido ocho factores: sexo, edad, el colesterol asociado a HDL, el colesterol total, la presión arterial sistólica en reposo, el tabaquismo, la presencia de diabetes y de HVI.

Se codificó como riesgo global de presentar un evento coronario en los próximos diez años bajo, cuando era  $<10\%$ ; intermedio cuando era  $10\text{-}20\%$  y elevado con valor  $>20\%$ .

### **4.3.5 Estudio de enfermedad vascular periférica: Índice tobillo-brazo**

#### **4.3.5.1 Protocolo de la prueba**

Se realizó la medición del Índice tobillo-brazo (ITB), es decir, el cociente entre la presión arterial sistólica (PAS) del tobillo y la PAS del brazo, para la determinación no invasiva de la enfermedad vascular periférica subclínica, siguiendo el procedimiento considerado de elección en la actualidad <sup>(240)</sup>

Esta técnica se realizó tras terminar el cuestionario clínico en la misma consulta de Medicina Interna del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, previamente a la realización de la ecografía carotídea y la cuantificación de calcio por tomografía computerizada (TAC). Cada paciente debía permanecer previamente relajado en decúbito supino, durante 5 minutos en una habitación con una temperatura entre 20-30°C.

Se utilizó un aparato automatizado que incorporaba esfigmomanómetro y Doppler bidireccional con sonda de 8 MHz (Smartdop TM Hayashi Deuki Co. Ltd). Se midió la PAS de ambos brazos y se seleccionó para el cálculo del ITB (denominador), el valor más alto. Posteriormente se midió en cada pierna la PAS de la arteria tibial posterior y de la pedia, tomando como referencia para el cálculo del ITB individual de cada pierna (numerador) el valor más alto (ya fuese la pedia o la tibial). Se registró el ITB tanto de la pierna izquierda como derecha (ver figura 1).



**Fig 1.** Medición de PAS en arteria tibial posterior para cálculo del ITB

#### 4.3.5.2 Variables obtenidas mediante el índice tobillo-brazo

En primer lugar, se consideró, con el fin de la valoración cardiovascular global del paciente, el valor más bajo de los dos, denominándole **ITB menor**. Por otro lado, también se aceptó al valor medio entre ambos, considerado como ITB medio. A su vez, se definió un **ITB bajo** cuando su cifra era  $<0,9$ ; considerándose actualmente como criterio de enfermedad arterial periférica.

#### **4.3.6 Estudio de enfermedad vascular carotídea: ecografía carotídea**

##### **4.3.6.1 Protocolo de la prueba**

Se procedió a la realización de la ecografía carotídea para la determinación no invasiva de enfermedad cerebrovascular subclínica según el método descrito por Zambón y Ros <sup>(211)</sup> y de acuerdo con las recomendaciones de la American Heart Association.

En la tarde en que cada paciente fue citado para la realización del cuestionario clínico y de la prueba del índice tobillo-brazo en la consulta de Medicina interna, posteriormente se realizó la ecografía carotídea en el servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Cada paciente debía permanecer previamente relajado en decúbito supino, durante 10 minutos en una habitación en penumbra con una temperatura entre 20-30°C.

Se utilizó un ecógrafo duplex-Doppler color ATL-HDI y con un transductor lineal de alta resolución de 8 MHz y con una resolución axial de 0,1mm para la imagen en tiempo real. Para el estudio Doppler se utilizó un transductor lineal de alta resolución de 3,5 MHz.

Los vasos carotídeos se estudiaron con ecografía en tiempo real y Doppler color mediante secciones longitudinales y transversales con rotación de la cabeza 45° hacia el lado contralateral al explorado y con el cuello en situación neutra y en dirección anteroposterior (ver figura 2).



**Fig 2.** Posición del transductor para la realización de ecografía carotídea

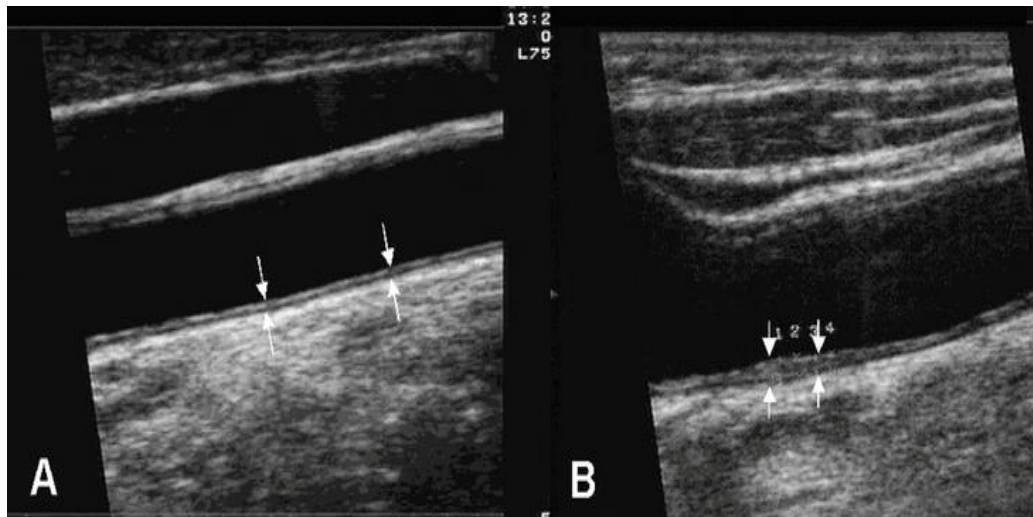
Se examinaron tres segmentos predeterminados de las arterias de ambos lados: carótida primitiva (10mm proximal al bulbo carotídeo), bulbo carotídeo (10mm) y carótida interna (10mm distal a la bifurcación). En cada estudio se evaluó el grosor íntima-media (GIM) y las placas de ateroma.

#### 4.3.6.2 Variables obtenidas mediante la ecografía carotídea

##### *a) Grosor íntima-media*

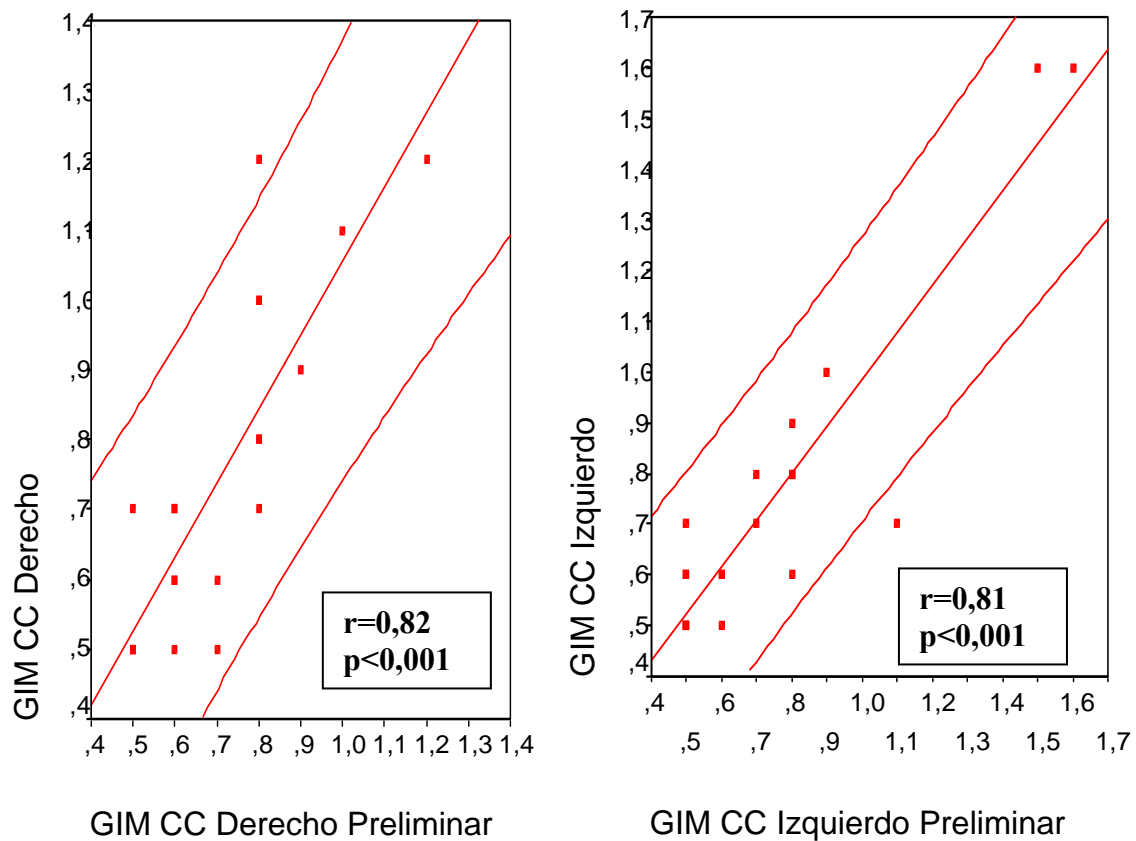
El grosor íntima-media (GIM) fue definido como la distancia que media entre el eje que forma la interfase íntima-luz del vaso y el eje que forma la interfase media-adventicia (ver figura 3)

El GIM se determinó en la pared posterior de los tres segmentos predeterminados que han sido referidos anteriormente en ambas carótidas, en una sección longitudinal. Se obtuvieron, por tanto, un total de 6 medidas, y al proporcionar las mediciones tanto de la carótida derecha como la izquierda cifras similares, los resultados se han expresado como la media de las mismas; obteniéndose el **GIM medio**. Otra medida fue el **GIM máximo**, definido como el mayor valor del GIM de entre las seis medidas obtenidas.



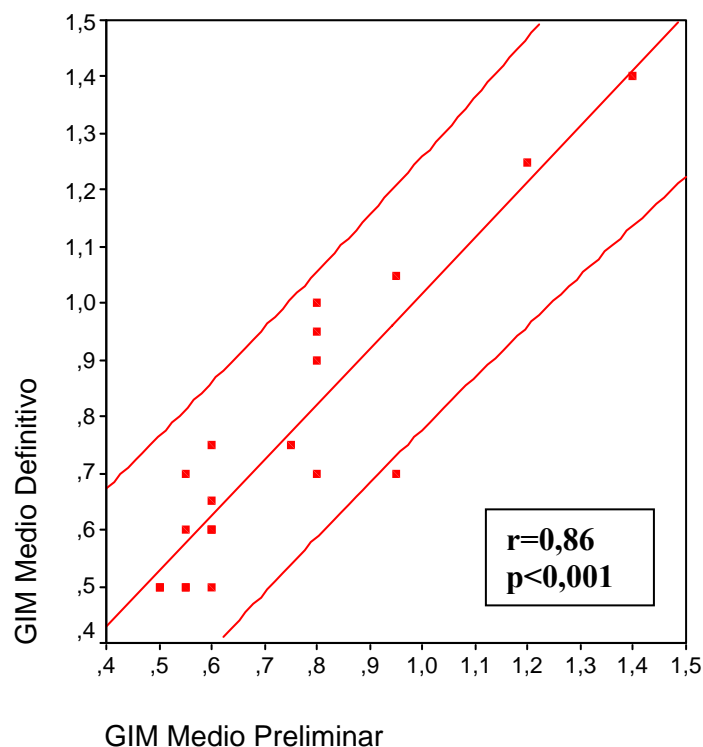
**Fig 3.** Grosor íntima-media (GIM). A GIM normal; B GIM aumentado

Se realizó un estudio previo de reproducibilidad con medidas repetidas del GIM en 20 individuos para evaluar la variabilidad de la técnica. Así, existió una relación positiva intensa entre el valor del GIM de carótida común tanto derecha como izquierda preliminar con el definitivo, de forma estadísticamente significativa en ambos casos ( $p<0,001$ ) (ver figura 4).



**Fig 4.** Reproducibilidad entre el GIM de carótida común izquierda y derecha preliminar y definitivo

Con respecto al GIM medio definitivo, también existió una relación positiva intensa y estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ) con el GIM medio preliminar, como se muestra en la figura 5.



**Fig 5.** Reproducibilidad entre el GIM medio preliminar y definitivo

Además del GIM medio y máximo; otras variables que se midieron fueron el **GIM medio y máximo alto**. La definición de estos conceptos se realizó a través de una revisión de estudios en poblaciones de distintas áreas geográficas que concluye que la mayoría de los valores patológicos del GIM en la pared posterior de la carótida común están por encima del percentil 75(181-20). En nuestro país se han definido los valores del percentil 75 del GIM en ambos sexos en una cohorte comunitaria española de 250 individuos sin enfermedad vascular conocida<sup>(192)</sup> (ver tablas 1 y 2).

Variables	Grupos de edad (años)					
	≤ 35 (n = 34)	36-45 (n = 24)	46-55 (n = 26)	56-65 (n = 21)	> 65 (n = 20)	Todos (n = 125)
GIM medio						
Media (DE)	0,50 (0,09)	0,57 (0,11)	0,62 (0,12)	0,65 (0,13)	0,73 (0,13)	0,60 (0,14)
Percentil 25	0,43	0,48	0,55	0,56	0,64	0,50
Percentil 50	0,50	0,57	0,61	0,63	0,74	0,58
Percentil 75	0,55	0,68	0,74	0,73	0,89	0,68
GIM máximo						
Media (DE)	0,59 (0,13)	0,66 (0,14)	0,76 (0,20)	0,76 (0,17)	0,89 (0,19)	0,72 (0,19)
Percentil 25	0,50	0,53	0,60	0,63	0,70	0,60
Percentil 50	0,60	0,60	0,72	0,70	0,92	0,70
Percentil 75	0,70	0,81	0,93	0,90	1,10	0,80

**Tabla 1.** Percentiles 25, 50, 75 del GIM medio y máximo de la carótida común en función del grupo de edad en varones.

\* Tomada de referencia 192.



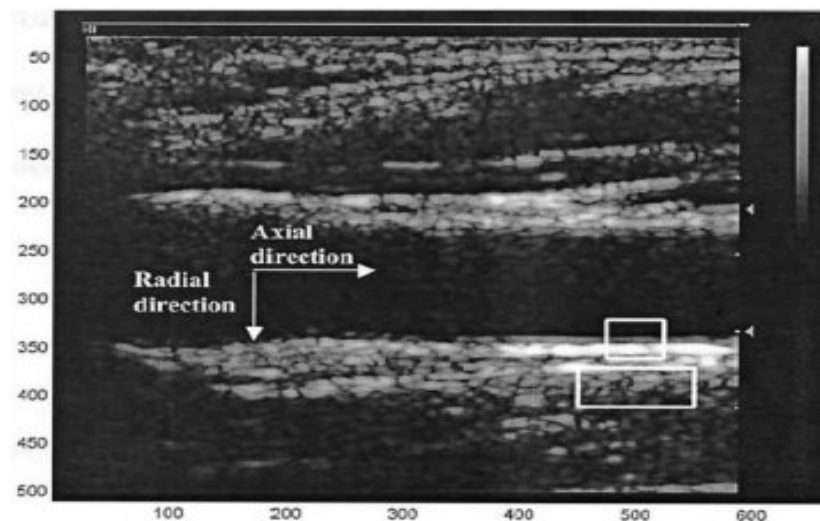
Variables	Grupos de edad (años)					
	≤ 35 (n = 34)	36-45 (n = 24)	46-55 (n = 26)	56-65 (n = 21)	> 65 (n = 20)	Todos (n = 125)
GIM medio						
Media (DE)	0,41 (0,10)	0,47 (0,13)	0,59 (0,15)	0,62 (0,11)	0,67 (0,14)	0,55 (0,16)
Percentil 25	0,34	0,38	0,47	0,54	0,59	0,45
Percentil 50	0,41	0,48	0,59	0,60	0,65	0,55
Percentil 75	0,53	0,58	0,70	0,69	0,82	0,64
GIM máximo						
Media (DE)	0,50 (0,11)	0,54 (0,14)	0,68 (0,18)	0,73 (0,14)	0,84 (0,17)	0,66 (0,19)
Percentil 25	0,40	0,40	0,52	0,63	0,70	0,50
Percentil 50	0,50	0,53	0,70	0,70	0,82	0,60
Percentil 75	0,60	0,60	0,80	0,84	1,02	0,80

**Tabla 2.** Percentiles 25, 50, 75 del GIM medio y máximo de la carótida común en función del grupo de edad en mujeres.

\* Tomada de referencia 192.

### b) Placas de ateroma

La placa se definió como un aumento del GIM focal al menos superior al 50% a la íntima-media de los segmentos adyacentes normales o como un engrosamiento difuso igual o superior a una altura de 1,5mm (ver figura 6).



**Fig 6.** Placa de ateroma en estudio ecográfico carotídeo

La evaluación de la presencia de placas de ateroma se realizó tanto en la pared distal como en la proximal de todos los segmentos reseñados previamente de ambas carótidas. Para identificar las placas se realizaron secciones longitudinales y transversales en el estudio modo B. El análisis de las placas incluyó el número de placas, el grado y la puntuación ecográfica.

Las placas se clasificaron en seis **grados** <sup>(242)</sup>: **grado 1**: no engrosamiento de la interfase íntima-luminal; **grado 2**: existen cambios intimaes sin alteración de la media, con engrosamiento de la interfase íntima-luminal <0,5cm; **grado 3**: ecogenicidad granular a lo largo de la interfase íntima-media, es una lesión *borderline* ya que potencialmente puede progresar hacia una placa; **grado 4**: placa de ateroma sin alteración hemodinámica en el estudio doppler; **grado 5**: placa estenótica, es decir, presenta alteración hemodinámica en el estudio doppler y **grado 6**: placa estenótica sintomática.

Con respecto a la **puntuación ecográfica de la placa** <sup>(242)</sup>; se realizó en base al grado de la misma. Así, el grado 1 obtuvo una puntuación ecográfica de 0, el grado 2 una puntuación de 2, el grado 3 una puntuación de 4, el grado 4 una de 6, el grado 5 una puntuación de 8 y el grado 6 una puntuación ecográfica de 10.

#### ***4.3.7 Estudio de enfermedad vascular coronaria: cuantificación de calcio coronario por tomografía computerizada***

##### **4.3.7.1 Protocolo de la prueba**

Se procedió a la realización de una tomografía axial computerizada (TAC) para la determinación no invasiva de enfermedad coronaria subclínica.

En la tarde en que cada paciente fue citado para la realización del cuestionario clínico y de la prueba del índice tobillo-brazo en la consulta de Medicina interna, posteriormente se realizó la tomografía axial computerizada tras la ecografía carotídea en el servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Cada paciente debía permanecer previamente relajado en decúbito supino, durante 5 minutos en una habitación con una temperatura entre 20-30°C.

Se utilizó un TAC multicorte de 16 detectores LightSpeed Plus GE medical System. Las imágenes se obtuvieron en sentido craneocaudal desde el tronco de la arteria pulmonar al ápex cardíaco, con el siguiente protocolo: 120 kv, 200-250 mA, FOV 250 mm, tipo de exploración cine, tiempo de rotación de 0,5-0,8s., longitud de rotación segmentada, número de imágenes por rotación 8, grosor de corte de 1,25 mm/0,6 mm y un tiempo de adquisición < 30s. en apnea. El procesado de imágenes se llevó a cabo en una consola Advantage Workstation 4.0 (ver figura 7)



**Fig 7.** Tomografía axial computerizada para la cuantificación de calcio coronario

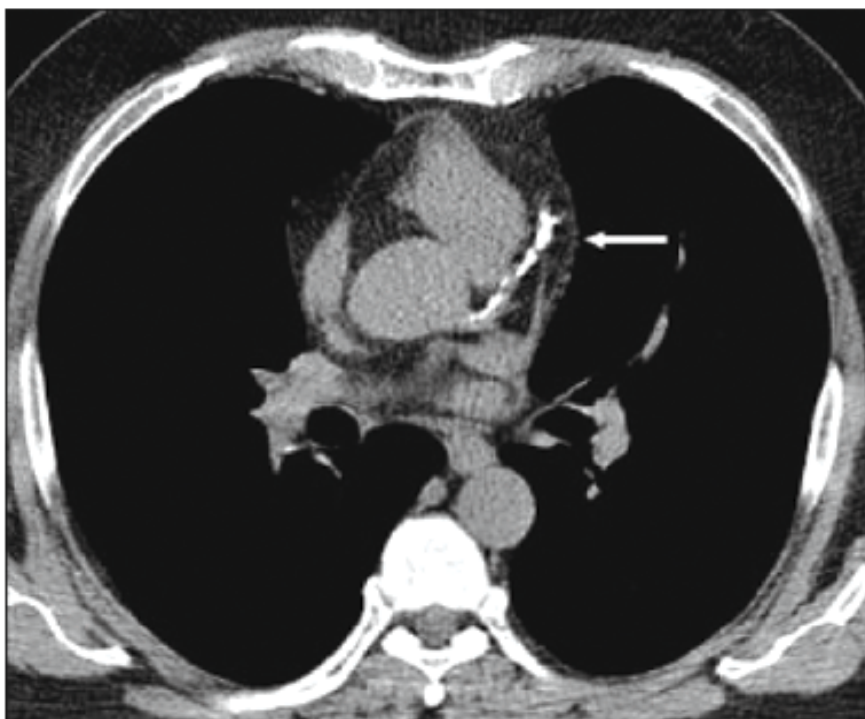
#### 4.3.7.2 Variables obtenidas mediante la tomografía computerizada

##### a) Cuantificación del calcio coronario por superficie

La cuantificación del calcio coronario por superficie se realizó según el método desarrollado por Agatston<sup>(208)</sup>. Establece un umbral de 130 unidades Hounsfield (UH) para determinar si una lesión se encuentra o no calcificada; posteriormente se calcula una puntuación para cada lesión individual, multiplicando el área (en mm<sup>2</sup>) por un cofactor (entre 1 y 4), que depende del valor máximo de UH en cada lesión. Así, el factor de multiplicación es 1 si la densidad de la placa de ateromatosa se encuentra entre 130 y 199UH, 2 si está entre 200 y 299UH, 3 entre 300 y 399UH y 4 si la densidad es mayor de 400 (ver figura 8).

Las puntuaciones de cada lesión se consideran por separado en cada territorio arterial y la suma de las lesiones calcificadas dará lugar a la cantidad de calcio total (*calcium score*). Se determinará el calcio en las siguientes áreas: arterias coronarias, aorta (excluyendo la porción más alta del arco aórtico, no incluida en el protocolo), válvula mitral y aórtica.

Cuando el score de calcio es  $> 100$ , se considera que existe una alta probabilidad de enfermedad coronaria; por lo que es el valor a partir del cual se considera patológico. Por tanto, otra variable que se utilizó fue la de **calcio coronario por superficie alto**, es decir, cuando su valor es  $>100$ .



**Fig 8.** Calcificación de arteria coronaria descendente anterior detectada por TAC

*a) Cuantificación del calcio coronario por volumen*

La cuantificación del **calcio coronario por volumen**, se obtuvo mediante el método de Callister<sup>(243)</sup>. Se designa un valor numérico a cada voxel (su volumen es de  $1,03\text{mm}^3$ ), de tal forma que todos los voxel que tengan un valor mayor de 130, son utilizados para la reconstrucción tridimensional final de la placa. Dicha reconstrucción se realiza automáticamente mediante el software mencionado anteriormente; de tal forma que la placa es vista como series de voxel interconectados con valores mayores de 130. El score final se presenta como un único número, semejante al score por superficie, que deriva de la suma del valor de todos los voxel mayores de 130 y multiplicándoles por 1.000.

Cuando el score de calcio es  $> 100$ , se considera que existe una alta probabilidad de enfermedad coronaria; por lo que es el valor a partir del cual se considera patológico. Por tanto, otra variable que se utilizó fue la de **calcio coronario por volumen alto**, es decir, cuando su valor es  $>100$ .

## 4.4 Análisis estadístico

Todas las variables, recogidas inicialmente mediante un cuestionario específicamente diseñado para el estudio, fueron informatizadas y codificadas en una base de datos con el programa Microsoft Excel 2000<sup>®</sup>. Para su análisis estadístico se exportaron al paquete SPSS for Windows<sup>®</sup> 11.0.

En primer lugar, se realizó una estadística descriptiva de todas las variables y su representación gráfica. Con respecto a las variables cuantitativas, se determinó su ajuste a la distribución Normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso que se comprobase el ajuste a la Normal se calcularon su media y desviación típica; en caso contrario, se determinaron la mediana y el rango intercuartílico. Para la inferencia de parámetros se calcularon los intervalos de confianza al 95%. Las variables cualitativas se expresaron por sus frecuencias absolutas y relativas o porcentajes.

En la estadística analítica, las variables cualitativas se compararon entre los grupos mediante la prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, según procediera. Para los contrastes de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba de la t de Student cuando eran normales. Cuando no fue así, se realizaron transformaciones logarítmicas y/o se empleó la prueba de la U de Mann-Witney.

Para investigar la correlación entre las variables cuantitativas se calcularon los coeficientes de correlación r de Pearson o rho de Spearman, también en función de su ajuste a la normalidad. En la interpretación de la importancia de las correlaciones se aplicó la regla de Colton: correlaciones de 0 a 0,25 (o -0,25) indicaron muy poca o ninguna relación, las que van de 0,25 a 0,50 (o de -0,25 a -0,50) señalaron un grado mínimo de relación, las que son de 0,50 a 0,75 (o de -0,50 a -0,75) implicaron una relación de moderada a buena y las mayores de 0,75 (o de -0,75) señalaron una relación de buena a excelente. En el caso de las variables relacionadas con los tiempos de exposición a los distintos factores se ajustaron sus relaciones por la edad, mediante modelos de regresión lineal multivariante.

En el análisis de concordancia se utilizó el estadístico kappa. En este caso se interpretaron los valores del kappa mediante la regla de Byrt: 0,93 a 1,0 indica excelente concordancia; 0,81 a 0,92 muy buena concordancia; 0,61 a 0,80 se interpreta como buena concordancia; 0,41 a 0,60 regular concordancia; 0,21 a 0,40 poca concordancia y 0,01 a 0,20 se interpreta como mala concordancia. Así, valores de kappa de cero se interpretan como concordancia debida al azar, y los valores negativos como concordancia inferior a la que se podría esperar sólo por azar.

## **4.5 Consideraciones éticas y financiación**

El protocolo de estudio de este trabajo fue aprobado por la Comisión de Ética en la Investigación Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias con fecha de 1 de marzo de 2005.

La participación en el estudio dependió del consentimiento informado por los pacientes. A lo largo del estudio se mantuvo la confidencialidad de los datos personales y médicos de los pacientes, de acuerdo con la L.O. 15/1999.

Al tratarse de un estudio observacional, en el supuesto de haberse detectado cualquier problema de salud no conocido con anterioridad, incluida la detección de arteriosclerosis subclínica, se redactó un informe escrito para su médico de atención primaria o su especialista en reumatología habitual, con el objetivo de que éste tomara las decisiones terapéuticas o preventivas más oportunas.

El estudio fue financiado parcialmente mediante una beca de la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

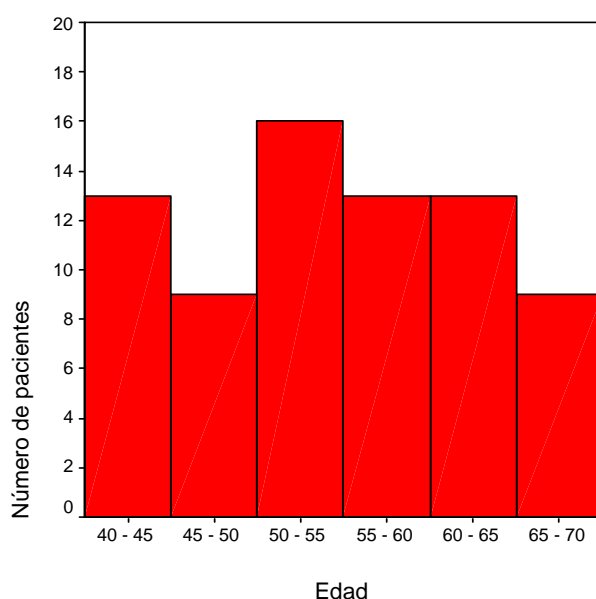
## **RESULTADOS**



## 5.1.- Muestra de pacientes con AR

### 5.1.1 Variables demográficas

El grupo de pacientes con AR, estaba compuesto por 52 mujeres y 21 varones, lo que representó un 71,2% y un 28,8% respectivamente. La media de edad fue de 54,8 años (DE=8,38); con una distribución relativamente homogénea a lo largo de todo el rango de edades (ver figura 1).

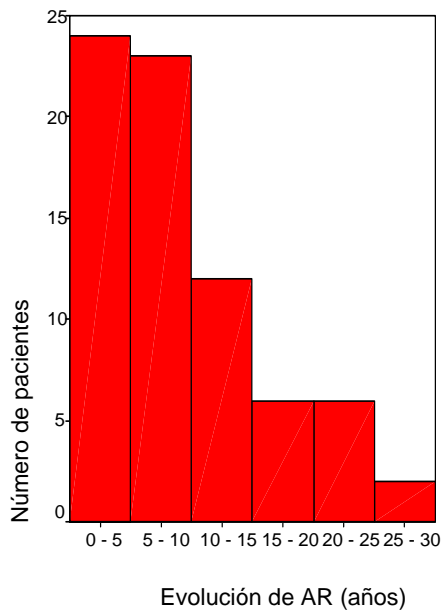


**Fig 1.** Distribución de los pacientes con AR por rangos de edad

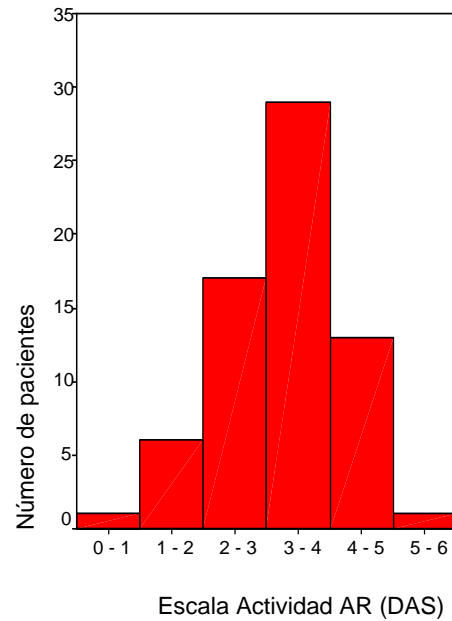
### 5.1.2 Evolución y severidad de la AR

Se han evaluado los años de evolución de la enfermedad reumatológica, su grado de severidad, valorado por la escala de actividad DAS 28, y la presencia de manifestaciones extraarticulares.

La evolución de la enfermedad reumatológica en nuestra serie, presentaba una mediana de 7,81 años; mostrando la mayor parte de los pacientes una evolución de la AR no mayor de 10 años (ver tabla 1 y figura 2). Por otro lado, la puntuación de la escala de actividad DAS 28 mostró una mediana de 3,30; que se corresponde con una actividad moderada. Así, se observa en la figura 3 como una gran proporción de los pacientes con AR se situaron en el valor del DAS 28 entre 3 y 4.



**Fig 2.** Distribución según los años de evolución



**Fig 3.** Distribución según grado de actividad

En nuestra serie, 18 pacientes con AR presentaron algún tipo de afectación extraarticular (renal, ocular, pulmonar, nódulos reumatoideos y vasculitis); siendo la formación de nódulos reumatoideos la más frecuente (ver tabla 1).

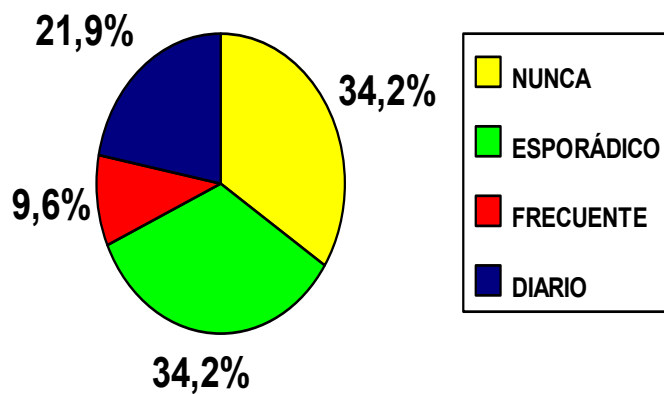
CARACTERÍSTICA	AR (N=73)
Tiempo de evolución, años [ mediana (RIQ)]	7,81 (9,47)
Escala de actividad DAS 28 [ mediana (RIQ)]	3,30 (1,21)
Afectación extraarticular [ n(%)]	18 (24,6)
Nódulos reumatoideos [ n(%)]	10 (13,7)
Afectación ocular [ n(%)]	5 (6,8)
Afectación pulmonar [ n(%)]	4 (5,5)
Vasculitis [ n(%)]	2 (2,7)
Afectación renal [ n(%)]	1 (1,4)

**Tabla 1.** Evolución y severidad de la AR

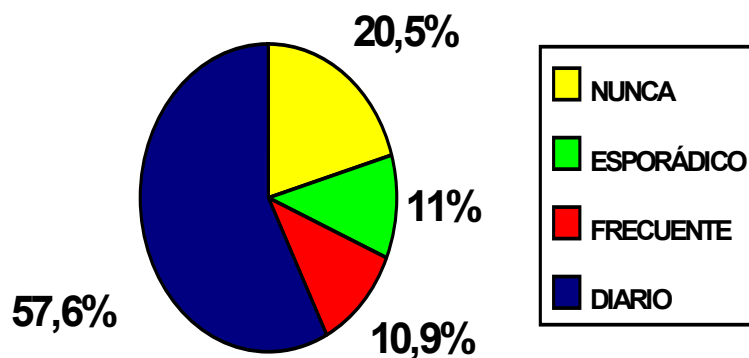
### 5.1.3 Tratamientos utilizados para la AR

#### 5.1.3.1 Analgésicos y antiinflamatorios

Se ha evaluado el tratamiento con fármacos analgésicos (tipo paracetamol) y antiinflamatorios, en los que se incluyeron a los AINE's y los esteroides, en los pacientes con AR. Con respecto a estos últimos, la mayoría siguieron tratamiento con ambos con una frecuencia variable. Así, fue mayor la proporción de individuos que tomaban AINE's a diario; mientras que el número de pacientes que nunca habían sido tratados con analgésicos y los que lo hicieron de forma esporádica fue el mismo (ver tabla 2 y figuras 4 y 5).

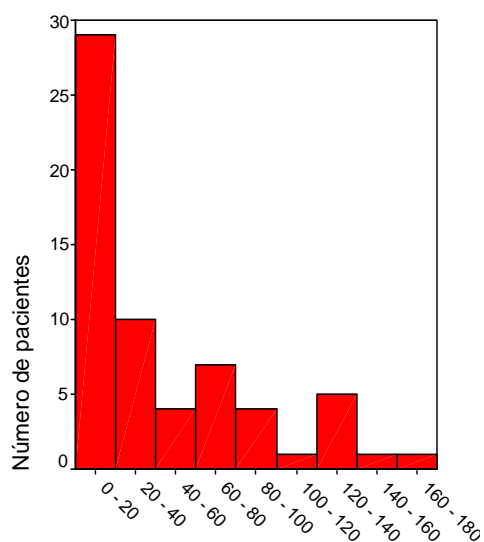
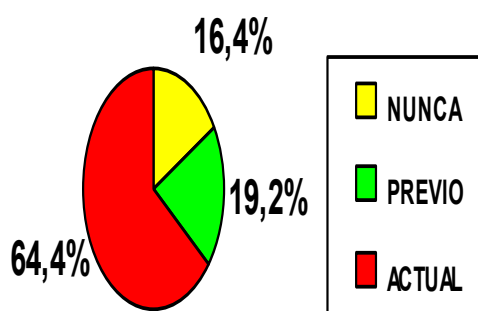


**Fig 4.** Proporción del tratamiento con analgésicos en pacientes con AR



**Fig 5.** Proporción del tratamiento con AINE's en pacientes con AR

Por otro lado, también la mayoría de los pacientes con AR habían seguido tratamiento con esteroides, siendo los individuos que los estaban tomando en el momento del estudio los que representaron la mayor proporción (ver tabla 2 y figura 6). La duración del tratamiento esteroideo tuvo una mediana de 24 meses, y en la figura 7, se aprecia cómo hasta 39 pacientes habían tomado esteroides en un intervalo de tiempo menor a 40 meses.



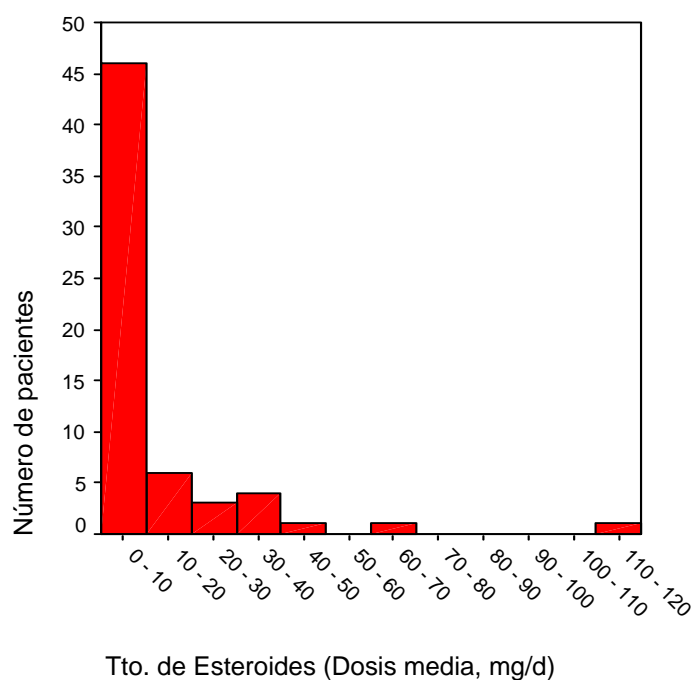
Tto. de Esteroides (Duración en meses)

**Fig 6.** Proporción del tratamiento con esteroides **Fig 7.** Duración del tratamiento con esteroides

La dosis diaria de esteroides mostró una mediana de 5mg/día (ver tabla 2). Así, 46 pacientes que habían recibido tratamiento con esteroides o lo recibían en el momento del estudio, lo hicieron a dosis bajas (menor de 10 mg/día); como muestra la figura 8.

TRATAMIENTO	AR (N=73)
<b>Analgésicos</b> [ n(%)]	48(66)
<b>AINES</b> [ n(%)]	58(79,5)
<b>Esteroides</b> [ n(%)]	61(83,6)
<b>Esteroides, meses</b> [ mediana (RIQ)]	24,0(54,75)
<b>Esteroides (dosis diaria), mg/día</b> [ mediana (RIQ)]	5,0(5,0)

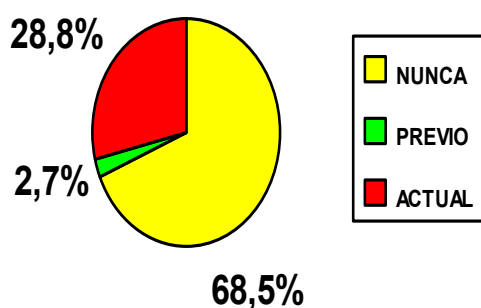
**Tabla 2.** Tratamiento analgésico y antiinflamatorio



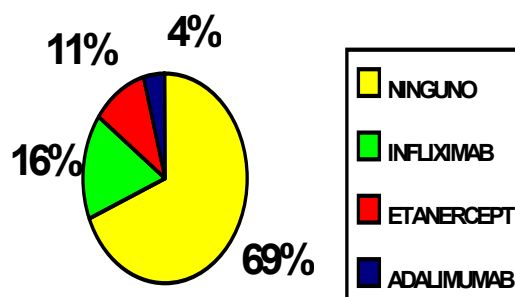
**Fig 8.** Dosis diaria de esteroides

### 5.1.3.2 Fármacos antiTNF $\alpha$

En nuestra serie, la proporción de pacientes con AR que habían recibido o estaban en tratamiento con antiTNF $\alpha$  previamente a la realización del estudio, fue del 31,5% (ver tabla 3 y figura 9); siendo el infliximab el fármaco de este grupo que más se había utilizado (ver figura 10).



**Fig 9.** Proporción del tratamiento con antiTNF  $\alpha$

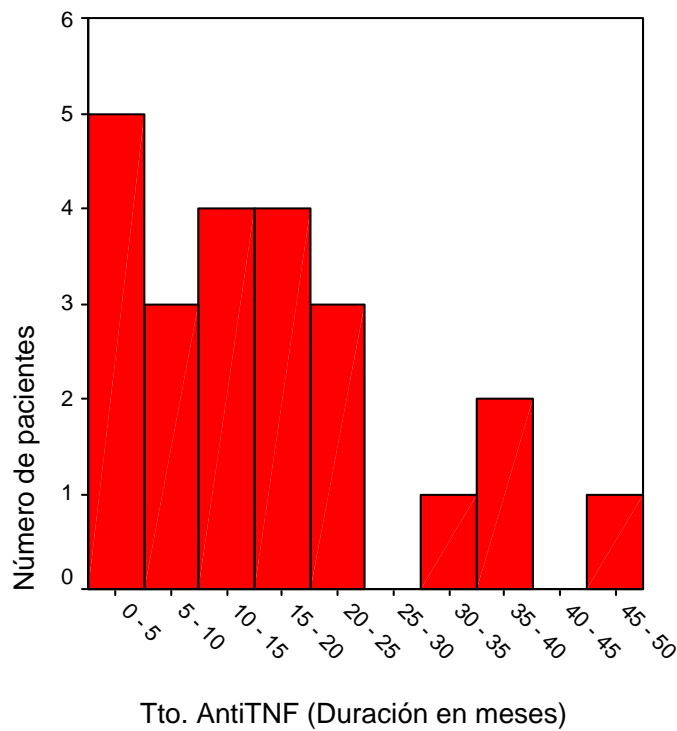


**Fig 10.** Proporción del tipo de antiTNF  $\alpha$

La duración del tratamiento con antiTNF $\alpha$  tuvo una mediana de 15,96 meses; de tal forma que 5 pacientes habían recibido tratamiento en un tiempo inferior a cinco meses y sólo 1 más de 45 meses (ver figura 11 y tabla 3).

AntiTNF $\alpha$	AR (N=73)
<b>Frecuencia</b> [ n(%)]	23(31,5)
<b>Duración del tratamiento, meses</b> [ mediana (RIQ)]	14(19,0)

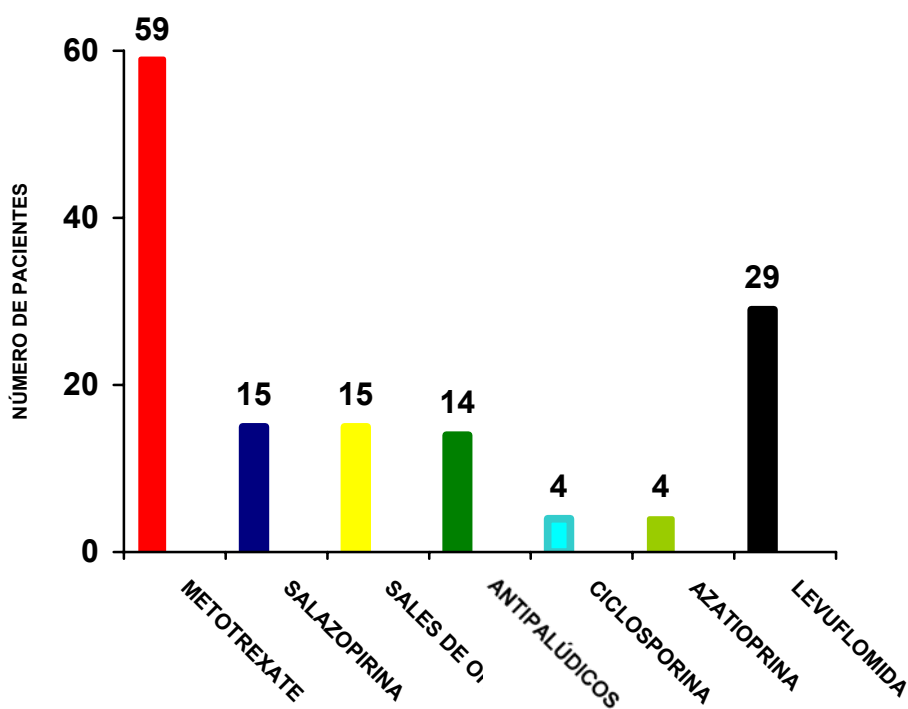
**Tabla 3.** Tratamiento con antiTNF  $\alpha$



**Fig 11.** Duración del tratamiento con antiTNF  $\alpha$

### 5.1.3.3 Fármacos modificadores de la enfermedad

El fármaco modificador de la enfermedad (FAME) que más había sido utilizado en los pacientes con AR en el momento del estudio, fue el metotrexate como se observa en la figura 12. En cambio, la azatioprina y la ciclosporina fueron los FAME menos utilizados. Por otro lado, en relación con el tiempo de tratamiento, el metotrexate también es el fármaco de este grupo que más tiempo fue utilizado con una mediana de 48 meses (RIQ=51); mientras que los antipalúdicos fueron los utilizados durante menos tiempo.



**Fig 12.** Frecuencia de consumo de los diferentes FAME

<b>FAME</b>	<b>AR (N=73)</b>
<b>Metotrexate</b>	
Frecuencia [ n(%)]	59(80,8)
Duración del tratamiento, meses [ mediana (RIQ)]	48,0(51,0)
<b>Salazopirina</b>	
Frecuencia [ n(%)]	15(20,5)
Duración del tratamiento, meses [ mediana (RIQ)]	12,0(30,0)
<b>Sales de oro</b>	
Frecuencia [ n(%)]	15(20,5)
Duración del tratamiento, meses [ mediana (RIQ)]	12,0(63,0)
<b>Antipalúdicos</b>	
Frecuencia [ n(%)]	14(19,2)
Duración del tratamiento, meses [ mediana (RIQ)]	10,0(5,3)
<b>Ciclosporina</b>	
Frecuencia [ n(%)]	4(5,5)
Duración del tratamiento, meses [ mediana (RIQ)]	28,50(36,0)
<b>Azatioprina</b>	
Frecuencia [ n(%)]	4(5,5)
Duración del tratamiento, meses [ mediana (RIQ)]	28,28(62,25)
<b>Levuflomida</b>	
Frecuencia [ n(%)]	29(39,7)
Duración del tratamiento, meses [ mediana (RIQ)]	12,0(16,0)

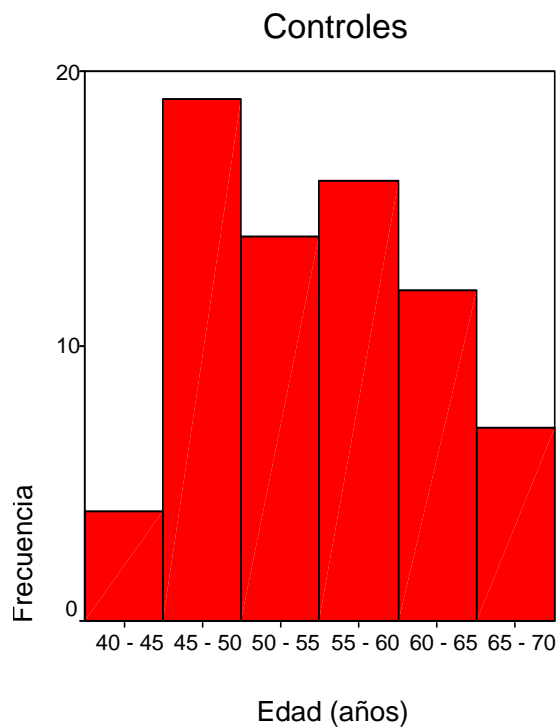
**Tabla 4.** Modalidad y duración del tratamiento con FAME



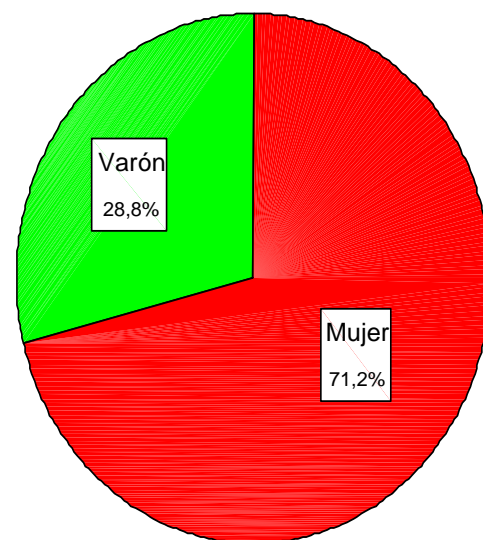
## 5.2.- Comparación con el grupo control

### 5.2.1 Variables demográficas

Debido al diseño emparejado del estudio, la distribución de sexos fue igual en ambos grupos (ver figura 14) y las edades medias fueron muy similares (ver tabla 5).



**Fig 13.** Distribución de la edad en el grupo control



**Fig 14.** Distribución por sexos en ambos grupos

	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	P
<b>Sexo</b>			
Varón/Mujer [ n (%) ]	21/52(28,8/71,2)	21/52(28,8/71,2)	-
<b>Edad, años</b> [media (DE)]	54,8(8,4)	55,2(7,3)	0,77

**Tabla 5.** Edad y sexo en pacientes con AR y controles

## 5.2.2 Factores de riesgo vascular

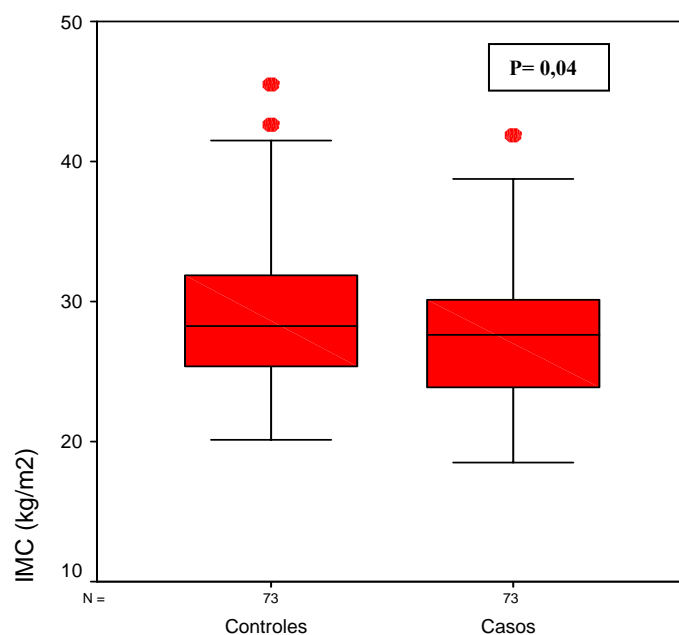
### 5.2.2.1 Obesidad

Se ha investigado el grado de adiposidad general mediante el índice de masa corporal (IMC), el grado de sobrepeso (valor de IMC entre 25 y 30) y de obesidad (valor de IMC>30); así como su distribución predominantemente central con la medición del perímetro cintura (PC) y de la obesidad central (según los criterios de la ATP III; ver apartado de pacientes y métodos); todas estas variables se presentan en la tabla 6.

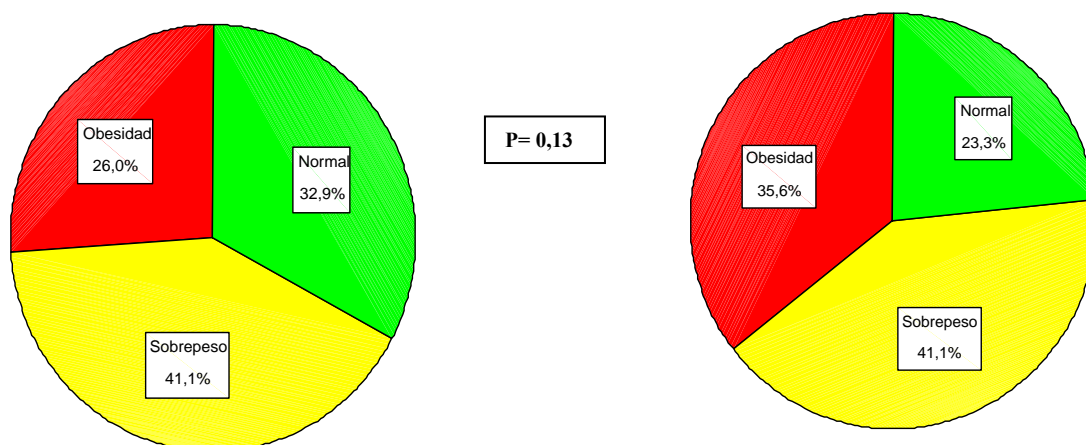
	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	P
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b> [ media (DE)]	27,3(4,6)	29,0(5,3)	0,04
<b>Sobrepeso/ Obesidad</b> [n (%)]	30/19 (41/26)	30/26 (41/36)	0,13
<b>Perímetro cintura, cm</b> [ media (DE)]	97,6(9,6)	101,2(15,7)	0,10
<b>Obesidad central</b> [n (%)]	62(84,9)	55(75,3)	0,15

**Tabla 6.** Parámetros de adiposidad en ambos grupos

Ha sido destacable la presencia de un IMC significativamente más elevado ( $p=0,04$ ) en los controles respecto a los casos (ver figura 15); así como una tendencia a mostrar una mayor obesidad y PC, no significativa también en los controles (ver tabla 6 y figuras 16 y 17).



**Fig 15.** Distribución del IMC en ambos grupos



**Fig 16.** Sobrepeso y obesidad en pacientes con AR

**Fig 17.** Sobrepeso y obesidad en controles

A pesar de todo, en nuestra serie los pacientes con AR también presentaban unos indicadores de riesgo de sobrepeso y obesidad frecuentes. De hecho, existía una paradójica mayor frecuencia de obesidad central –definida como un PC >102 cm en los varones y >88 cm en las mujeres según el criterio de la ATP III, como ya se ha mencionado en el apartado de métodos- en los casos, debido a la distribución de esta característica en ambos sexos. Además, existe una mayor dispersión del grado de adiposidad general y eventual en los controles (ver figuras 18 y 19).

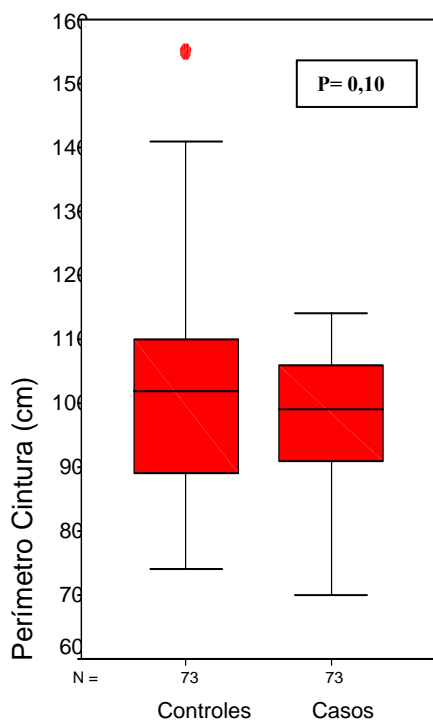


Fig 18. PC en ambos grupos

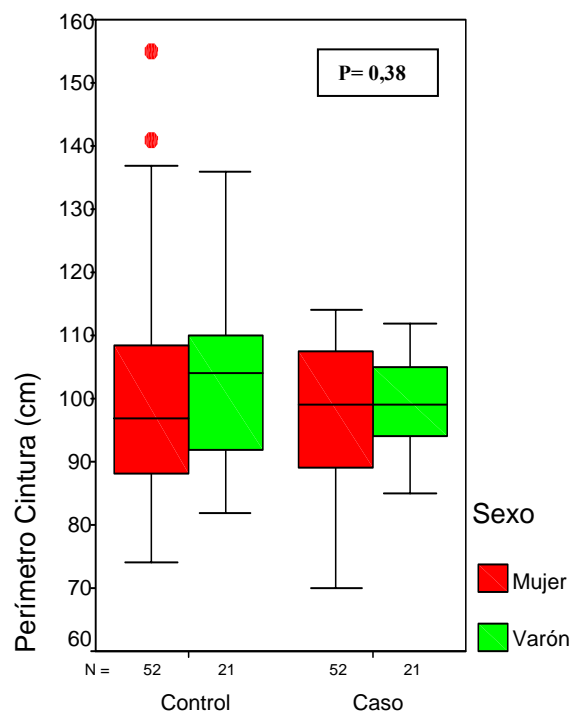


Fig 19. PC en ambos grupos según el sexo

En un análisis multivariante se observó que la obesidad central dependía en mayor medida del sexo (OR ajustado 3,05;  $p=0,053$ ) que de pertenecer al grupo de casos (OR ajustado 1,88;  $p=0,14$ ).

### 5.2.2.2 Tabaquismo

No se observaron diferencias significativas en el hábito tabáquico entre ambos grupos, ni en la proporción de fumadores activos o previos ni en el número de paquetes-año, como medida de exposición acumulada. Sin embargo, parecía existir una mayor intensidad de esta última en el grupo de controles (ver tabla 7).

	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	P
<b>Exfumador/fumador activo</b> [ n (%) ]	16/15 (22/21)	13/14 (18/19)	0,77
<b>Paquetes-año</b> [ media (DE) ]	26,6(16,0)	30,7(20,6)	0,44

Tabla 7. Hábito tabáquico en ambos grupos.

### 5.2.2.3 Hipertensión arterial y frecuencia cardíaca

La proporción de individuos con hipertensión arterial (HTA) es mayor en el grupo control que en los casos, pero no de forma significativa ( $p=0,35$ ). Por otro lado, el tiempo de evolución de la HTA era ligeramente superior en los casos. La gran mayoría de los pacientes hipertensos en ambos grupos estaban en tratamiento con un solo fármaco antihipertensivo. El escaso número de individuos polimedicados es algo mayor en el grupo control (ver tabla 8).

Con respecto a los parámetros hemodinámicos, los valores tanto de presión arterial sistólica (PAS) como de presión arterial diastólica (PAD) son semejantes en ambos grupos. En cambio, la frecuencia cardíaca es significativamente mayor ( $p=0,02$ ) en los pacientes con AR (mediana de 74 con RIQ=12,5) que en los controles (mediana de 72 con RIQ=18).

	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	P
<b>Pacientes hipertensos</b> [n(%)]	17(23)	22(30)	0,35
<b>Evolución, años</b> [mediana(RIQ)]	5,5(4,4)	4,0(4,7)	0,17
<b>Nº antihipertensivos</b> [mediana(RIQ)]	1,0(0)	1,0(1,0)	0,08
<b>PAS, mmHg</b> [mediana(RIQ)]	135(20)	135(30)	0,84
<b>PAD, mmHg</b> [mediana(RIQ)]	77(13)	75(15)	0,35

**Tabla 8.** Hipertensión arterial en ambos grupos

#### 5.2.2.4 Diabetes mellitus

En nuestra serie, 5 individuos tenían el diagnóstico de diabetes mellitus (DM) en el momento del estudio; de los cuales 4 de ellos pertenecían al grupo control. El perteneciente al grupo de casos presentaba una DM de 0,3 años de evolución; mientras que la mediana en los controles fue de 10,1 años (ver tabla 9).

Sólo un individuo perteneciente al grupo control presentaba microangiopatía diabética, considerada como la presencia de cualquier afectación orgánica derivada de la DM (nefropatía, retinopatía, neuropatía). Por otro lado, se ha observado una glucemia significativamente mayor en el grupo control que en los casos ( $p=0,001$ ).

	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	<i>P</i>
<b>Pacientes diabéticos</b> [n(%)]	1(1,4)	4(5,5)	0,37
<b>Evolución, años</b> [mediana(RIQ)]	*	10,1(20,4)	*
<b>Microangiopatía</b> [n(%)]	-	1(25)	1,00
<b>Glucemia</b> [mediana(RIQ)]	88(11)	97(21)	0,001

**Tabla 9.** Diabetes mellitus en ambos grupos

\* Sólo 1 caso con una evolución de 0,3 años.

### 5.2.2.5 Dislipemia

El número de individuos con el diagnóstico previo de dislipemia fue mayor en el grupo control que en los pacientes con AR de forma significativa ( $p=0,002$ ); en cambio, éstos presentaban una dislipemia de más años de evolución. De los individuos del grupo de casos, 6 estaban en tratamiento con estatinas y 17 individuos en el grupo control; no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,012$ ) (ver tabla 10).

	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	P
<b>Pacientes dislipémicos</b> [n(%)]	9(12,3)	25(34,2)	0,002
<b>Evolución, años</b> [mediana(RIQ)]	4,0(6,2)	2,9(8,8)	0,970
<b>Tratamiento con estatinas</b> [n(%)]	6(8,2)	17(23,3)	0,012

**Tabla10.** Hipercolesterolemia y tratamiento con estatinas

Los niveles de colesterol total, colesterol HDL y LDL, lipoproteína (a) y de ApoB eran semejantes en ambos grupos. Por otro lado, los valores de triglicéridos y de ApoA1 eran ligeramente superiores en el grupo control, sin significación estadística (ver tabla 11).

PERFIL LIPÍDICO	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	P
<b>Colesterol total, mg/dl</b> [media (DE)]	221,2(41,5)	222,8(30,4)	0,79
<b>Colesterol HDL, mg/dl</b> [media (DE)]	57,1(14,4)	57,3(11,1)	0,91
<b>Colesterol LDL, mg/dl</b> [media (DE)]	142,8(36,7)	141,5(33,5)	0,83
<b>Triglicéridos, mg/dl</b> [mediana(RIQ)]	92,0(56,3)	98,5(55,3)	0,74
<b>Lipoproteína (a), mg/dl</b> [mediana(RIQ)]	16,0(38,5)	14,0(32,3)	0,67
<b>ApoB, mg/dl</b> [media (DE)]	112,9(27,5)	111,3(23,7)	0,70
<b>ApoA1, mg/dl</b> [media (DE)]	169,6(38,3)	173,6(29,9)	0,49

**Tabla 11.** Perfil lipídico en ambos grupos

Los valores del índice aterogénico también fueron similares en ambos grupos (mediana= 3,8; RIQ=1,4 en los pacientes con AR y mediana= 4; RIQ=1,1 en los controles).

#### 5.2.2.6 Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

El número de individuos con antecedentes familiares de ECV de primer grado fue ligeramente mayor en el grupo de casos; de tal forma que 29 pacientes con AR los presentaron (39,7%), mientras que estuvo presente en 24 individuos del grupo control (32,9%).

#### 5.2.3 Función renal

Los niveles de creatinina, microalbuminuria y el aclaramiento de creatinina calculado (ver apartado de métodos) son semejantes en ambos grupos, como se muestra en la tabla 12.

	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	P
<b>Creatinina, mg/dl</b> [media (DE)]	0,89(0,1)	0,89(0,1)	0,70
<b>Microalbuminuria, mg/24h</b> [mediana(RIQ)]	5,0(6)	4,0(1,1)	0,14
<b>Aclaramiento creatinina, ml/min</b> [media (DE)]	86,09(22,68)	89,74(25,52)	0,37

Tabla 12. Función renal en ambos grupos



### 5.2.4 Parámetros inflamatorios

En nuestra serie, los valores de la velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno y haptoglobina presentaron valores significativamente mayores ( $p=0,001$ ) en los pacientes con AR con respecto a los individuos pertenecientes al grupo control (ver tabla 13).

	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	P
<b>VSG, mm/1ª hora</b> [mediana(RIQ)]	23,0(21,0)	14,5(8,0)	0,001
<b>Fibrinógeno,mg/dl</b> [mediana(RIQ)]	370,0(104,0)	332,0(61,5)	0,001
<b>Haptoglobina, mg/dl</b> [mediana(RIQ)]	166,0(100,0)	135,5(79,0)	0,001

**Tabla 13.** Parámetros inflamatorios en ambos grupos

También se determinaron los valores de PCR ultrasensible, descartando aquellos con valores  $<3$  mg/l. Así, 69 pacientes con AR (94,5%) presentaban valores  $> 3$ mg/l, frente a 50 controles. La media en los casos fue de 16,48 (DE=38,43) y de 3,84 (DE=2,94) en el grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ).

### 5.2.5 Factor reumatoide

La proporción de pacientes con AR que presentaron factor reumatoide (FR) detectable (ver apartado de pacientes y métodos) es mayor que en el grupo control, como era esperable por las características propias de la enfermedad. A su vez, su valor fue significativamente mayor en el grupo de casos ( $p=0,001$ ). Ver tabla 14.

	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	P
<b>FR detectable, UI/ml</b> [n (%)]	62(84,9)	17(23,3)	-
<b>Valor del FR detectable, UI/ml</b> [mediana(RIQ)]	161,0(418,3)	10,3(0)	0,001

**Tabla 14.** Factor reumatoide

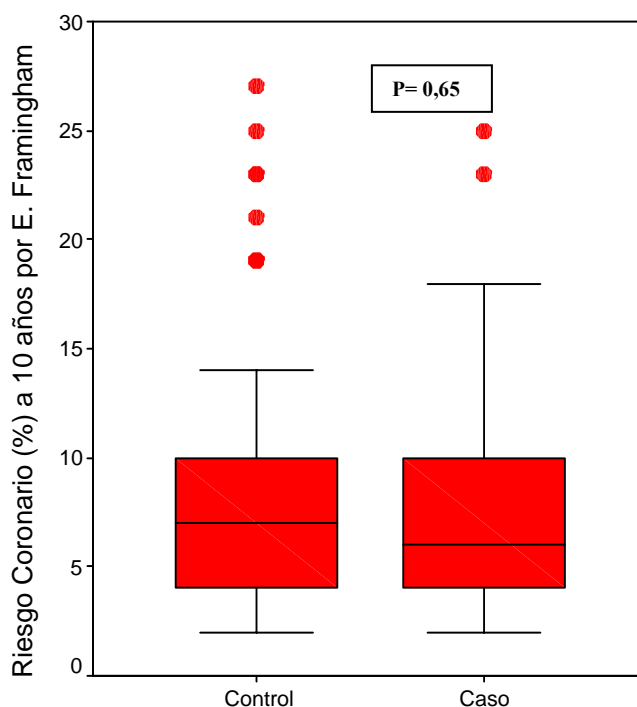
### 5.2.6 Homocisteína y NTproBNP

Se determinaron los niveles de homocisteína en un subgrupo de 51 casos y 42 controles. Se halló una media de 12,53  $\mu\text{mol/L}$  (DE=3,35) en los pacientes con AR, y de 10,69  $\mu\text{mol/L}$  (DE=2,13) en los controles, siendo esta diferencia estadística significativa ( $p=0,003$ ).

Por otro lado, también se determinó el NTproBNP en otro subgrupo de 43 casos y en 33 controles. Los pacientes con AR también presentaron una media mayor (86,43; DE=77,31) que los controles (40,98; DE=39,97); de forma significativa ( $p=0,003$ ).

### 5.2.7 Estimación del riesgo coronario global

El riesgo coronario global a los 10 años por la ecuación de Framingham (ver apartado de métodos), fue similar en ambos grupos. Así, se observó una mediana de 7% (RIQ=6) en el grupo control y una mediana de 6% en los casos (RIQ=6); no siendo estas diferencias significativas ( $p=0,65$ ). Como se observa en la figura 20, la distribución en el grupo control presenta mayor dispersión; presentando cuatro valores extremos mayores del 20%, es decir, con riesgo coronario global elevado.

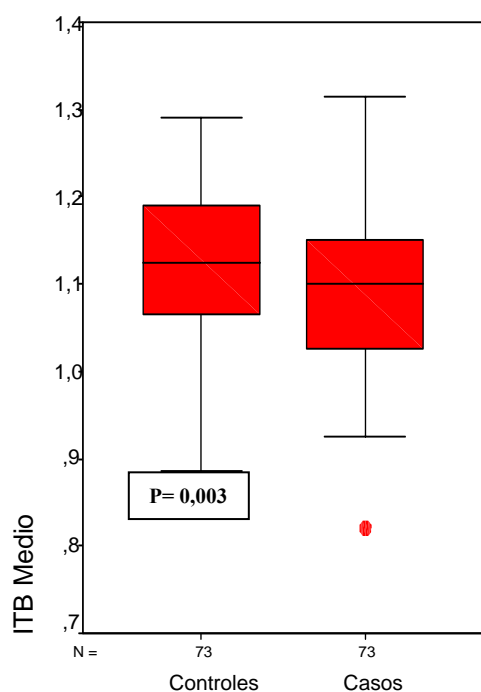


**Fig 20.** Riesgo coronario global

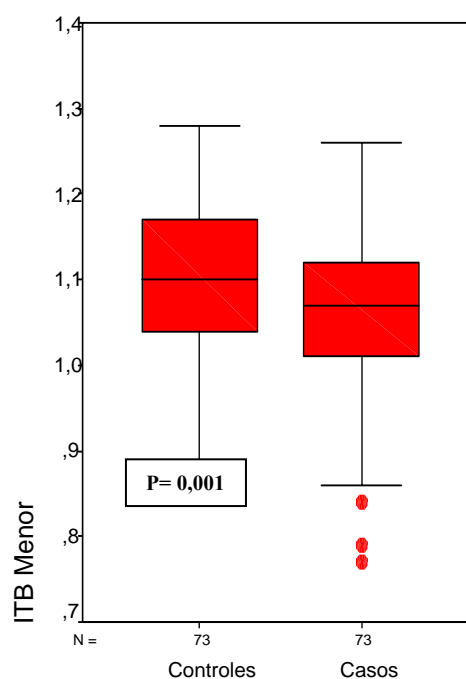
### 5.3.- Presencia de enfermedad vascular subclínica en ambos grupos

#### 5.3.1 Medición del Índice tobillo-brazo

Los valores del Índice tobillo-brazo (ITB) medio y menor fueron menores en los pacientes con AR que en el grupo control; presentando esta diferencia significación estadística ( $p=0,003$  para el ITB medio y  $p=0,001$  para el ITB menor). Ver tabla 15 y figuras 21 y 22.



**Fig 21.** ITB medio en ambos grupos



**Fig 22.** ITB menor en ambos grupos

Por otro lado, se observó un ITB < 0,9 en 5 pacientes con AR; mientras sólo un individuo del grupo control lo presentó.

	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	OR (IC 95%)	P
<b>ITB medio</b>				
[media(DE)]	1,09(0,1)	1,13(0,1)	-	0,003
<b>ITB menor</b>				
[media(DE)]	1,05(0,1)	1,11(0,1)	-	0,001
<b>ITB &lt; 0,9</b>				
[n (%)]	5(6,8)	1(1,4)	5,29 (0,6-46,5)	0,21

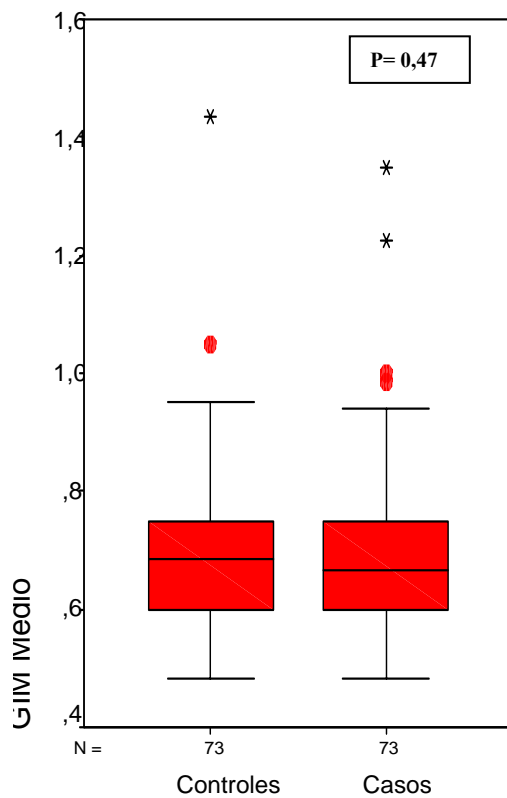
**Tabla 15.** Enfermedad vascular subclínica periférica

### 5.3.2 Ecografía carotídea

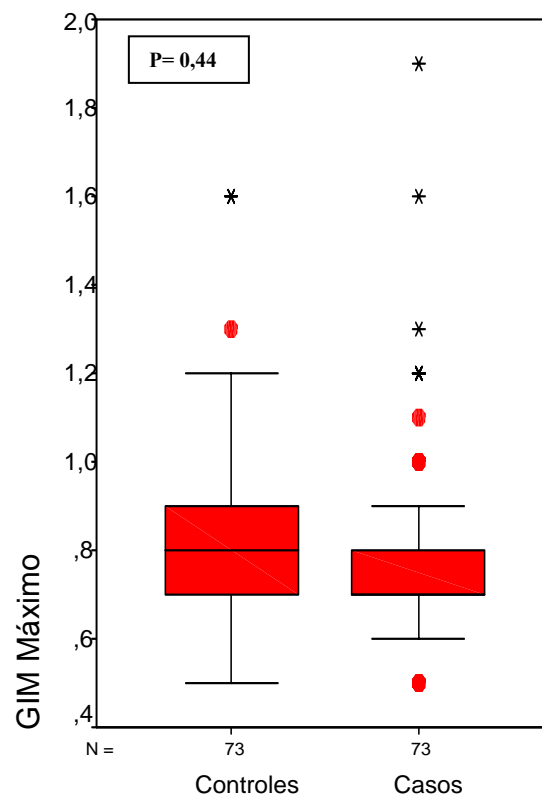
#### 5.3.2.1 Medición del grosor íntima-media

Como ya se ha mencionado en el apartado de métodos, las variables que se han utilizado para evaluar la enfermedad vascular carotídea subclínica fueron el grosor íntima-media (GIM) y la presencia de placas de ateroma. Con respecto al GIM, se evaluó tanto el GIM medio como el máximo; pero, a su vez, cuando ambos presentaron valores mayores del percentil 75 con respecto a la población española en función del sexo <sup>(181)</sup> (ver apartado de pacientes y métodos) se les categorizó como altos.

Los valores de GIM medio y máximo son semejantes en ambos grupos (ver tabla 17 y figuras 23 y 24).



**Fig 23.** GIM medio en ambos grupos



**Fig 24.** GIM máximo en ambos grupos

Por otro lado, la mayoría de los individuos de ambos grupos mostraron valores GIM medio altos. Con respecto al GIM máximo alto, los individuos del grupo control presentaron valores en una proporción ligeramente mayor que en los pacientes con AR; sin significación estadística (ver tabla 16).

	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	OR (IC 95%)	P
<b>GIM medio</b> [mediana(RIQ)]	0,7(0,6)	0,7(0,2)	-	0,47
<b>GIM máximo</b> [mediana(RIQ)]	0,7(0,1)	0,8(0,2)	-	0,44
<b>GIM medio alto</b> (>p75 población española por sexo) [n (%)]	45(61,6)	48(65,8)	0,84 (0,4-1,7)	0,61
<b>GIM máximo alto</b> (>p75 población española por sexo) [n (%)]	17(23,3)	21(28,8)	0,75 (0,4-1,7)	0,45

**Tabla 16.** Enfermedad vascular subclínica carotídea: características del GIM

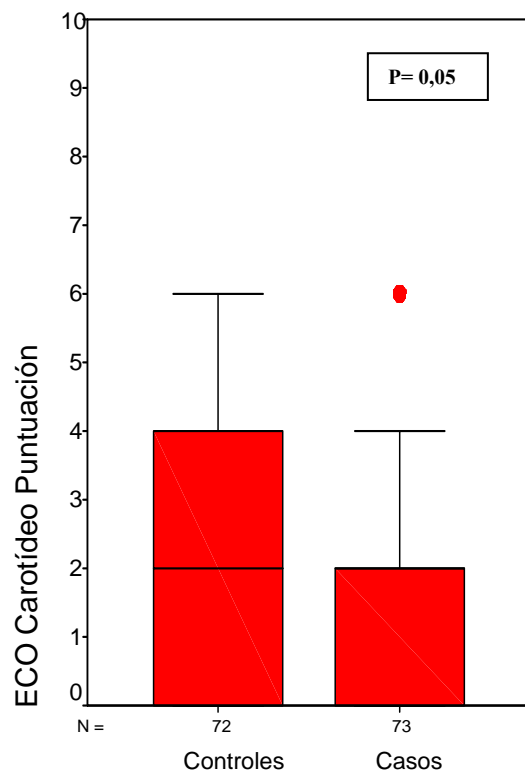
### 5.3.2.2 Presencia de placas de ateroma

El número de individuos con al menos una placa fue mayor en el grupo control sin significación estadística ( $p=0,22$ ;  $OR=0,54$ ; IC 95%: 0,2-1,5); mientras que el número de placas fue semejante en ambos grupos (ver tabla 17).

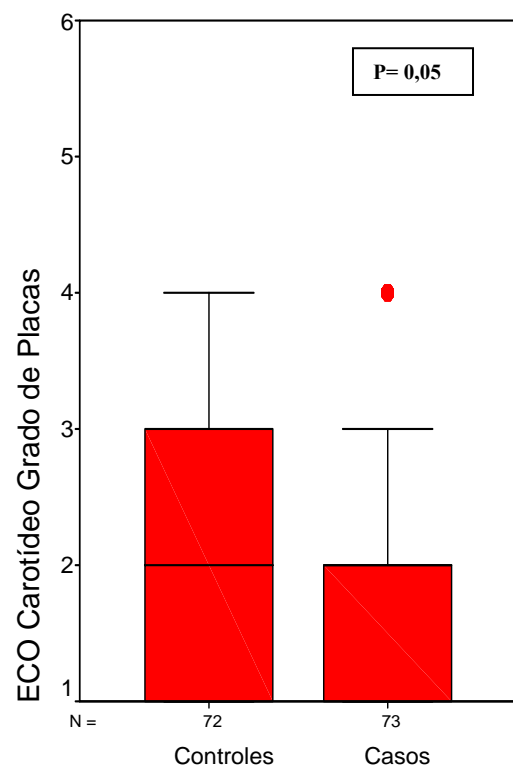
	AR (N=73)	CONTROLES (N=73)	P
<b>Presencia de al menos 1 placa</b> [n (%)]	7(9,6)	12(16,4)	0,22
<b>Número de placas</b> [mediana(RIQ)]	2(1,0)	2(1,8)	0,55
<b>Puntuación ecográfica</b> [mediana(RIQ)]	2(2)	2(4)	0,05
<b>Grado de placas</b> [mediana(RIQ)]	2(1)	2(2)	0,05

**Tabla 17.** Enfermedad vascular subclínica carotídea: presencia de placas de ateroma

La puntuación de la ecografía carotídea y del grado de placas fue mayor en el grupo control; con una fuerte tendencia a la significación estadística ( $p=0,05$ ). En la figuras 25 y 26 se puede observar que aunque ambos grupos tienen la misma mediana para las dos variables, el intervalo en el cual se encuentran la mitad de los individuos de cada grupo, es mayor en los controles (intervalo de valores entre 0 y 4 para puntuación ecográfica y entre 0 y 3 para el grado de las placas).



**Fig 25.** Puntuación ecográfica en ambos grupos

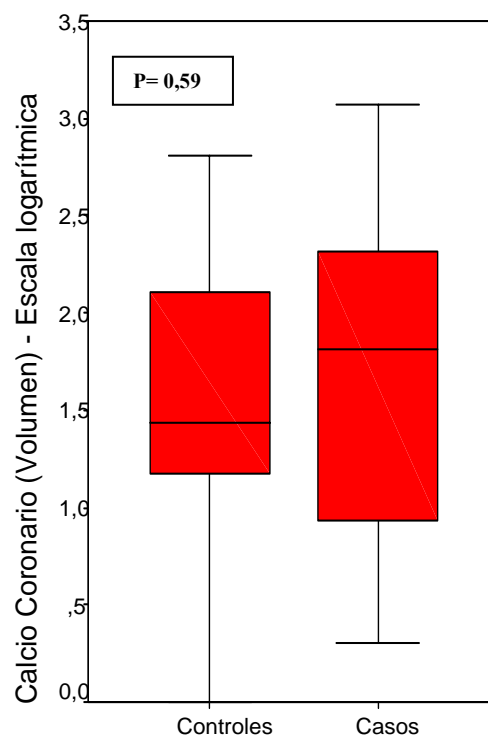
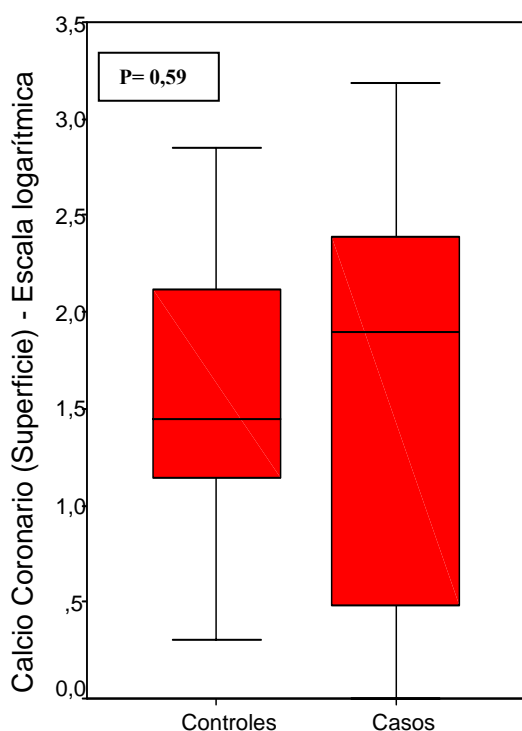


**Fig 26.** Grado de placa en ambos grupos

### 5.3.3 Cuantificación del calcio coronario por tomografía computerizada

En la mayoría de los pacientes de ambos grupos no se detectó calcificación coronaria. En los que sí se demostró algún grado de calcificación; no existieron diferencias significativas ni en la cuantificación por superficie ( $p=0,43$ ) ni por volumen ( $p=0,36$ ).

Para representar la distribución de los valores de estas dos variables en ambos grupos, es necesario realizarlo en una escala logarítmica como se muestra en las figuras 27 y 28. Se observa que la mitad de los individuos pertenecientes al grupo de casos tienen un valor del logaritmo del calcio coronario de superficie en el intervalo entre 0,5 y 2,3, con una mediana de 1,8. En cambio, en el grupo control, el intervalo de valores que presenta la mitad de sus individuos se sitúa entre 1,2 y 2,1 con una mediana de 1,4; no siendo estas diferencias entre ambos grupos significativas ( $p=0,59$ ). En la figura 29 se puede observar una distribución de los valores del logaritmo del calcio coronario por volumen, semejante a la descrita anteriormente, con un intervalo en el que se encuentran la mitad de los pacientes con AR, con valores mayores que el intervalo del grupo control; aunque estas diferencias tampoco son estadísticamente significativas ( $p=0,59$ ).



**Fig 27.** Logaritmo del calcio coronario de superficie **Fig 28.** Logaritmo de calcio coronario por volumen

El número de pacientes que presentaron valores de calcio coronario por superficie y volumen alto, es decir, cuando el valor en cualquiera de ambos es  $>100$  (ver apartado de

pacientes y métodos); fue mayor en los pacientes con AR, pero no mostró diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 18).

	<b>AR (N=73)</b>	<b>CONTROLES (N=73)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Calcio coronario por superficie alto (&gt;100) [n (%)]</b>	13(17,8)	8(11,0)	1,76 (0,7-4,5)	0,24
<b>Calcio coronario por volumen alto (&gt;100) [n(%)]</b>	14(19,2)	8(11,0)	1,93 (0,8-4,9)	0,17

**Tabla 18.** Enfermedad vascular subclínica coronaria

### 5.3.4 Alteraciones electrocardiográficas

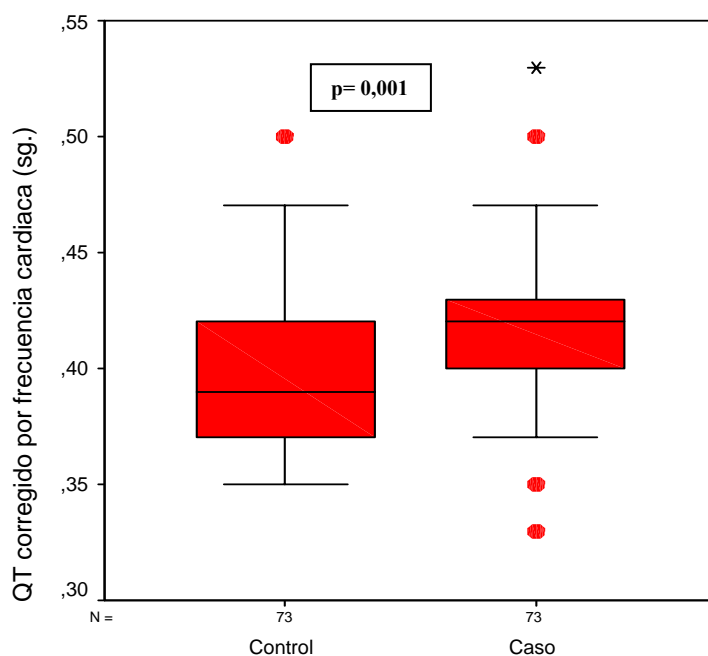
En toda nuestra serie, sólo un individuo perteneciente al grupo de casos presentó un electrocardiograma (ECG) compatible con fibrilación auricular; el resto de la muestra mostraba ritmo sinusal. Los pacientes con AR presentaron signos electrocardiográficos de IAM antiguo, bloqueo AV (en forma de PR alargado) y bloqueo de rama, en mayor proporción que en el grupo control. Por otro lado, ambos grupos mostraron hipertrofia de ventrículo izquierdo de forma similar (ver tabla 19).

	<b>AR (N=73)</b>	<b>CONTROLES (N=73)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Arritmia [n (%)]</b>	1(1,4)	0(0)	-	1,0
<b>Hipertrofia del VI [n (%)]</b>	8(11,0)	7(9,6)	-	0,79
<b>IAM antiguo (onda Q) [n (%)]</b>	4(5,5)	2(2,7)	-	0,68
<b>Bloqueo AV (PR alargado) [n (%)]</b>	3(4,1)	0(0)	-	0,25
<b>Bloqueo de rama [n (%)]</b>	10(13,7)	5(6,8)	-	0,17
<b>QT corregido a la FC, sg [mediana(RIQ)]</b>	0,42(0,06)	0,39(0,05)	-	0,001
<b>QT largo (<math>\geq 0,45</math>sg) [n (%)]</b>	16(21,9)	6(8,2)	3,14 (1,15-8,54)	0,021
<b>Cualquier alteración ECG [n(%)]</b>	31(42,5)	18(24,7)	2,25 (1,11-4,57)	0,023

**Tabla 19.** Alteraciones electrocardiográficas



Por otro lado, se ha calculado el QT corregido en función de la FC según la fórmula de Bazett (ver apartado de pacientes y métodos); considerando un valor del QT de 0,44 sg el límite alto de la normalidad. Como se puede apreciar en la tabla 15, el intervalo QT fue mayor en el grupo de casos, con significación estadística ( $p=0,001$ ). En la figura 29, se presenta la distribución de los valores de esta variable; observándose una mayor dispersión en los pacientes con AR.



**Fig 29.** Distribución de los valores del QT corregidos según la FC en ambos grupos

Con respecto al QT largo (intervalo  $QT \geq 0,45$  sg), lo presentaron 16 pacientes con AR mientras que sólo en 6 del grupo control; de forma estadísticamente significativa ( $p=0,021$ ). Así, esta diferencia implica un OR de 3,14, es decir, que el riesgo de presentar un QT largo es 3,14 veces mayor en los casos.

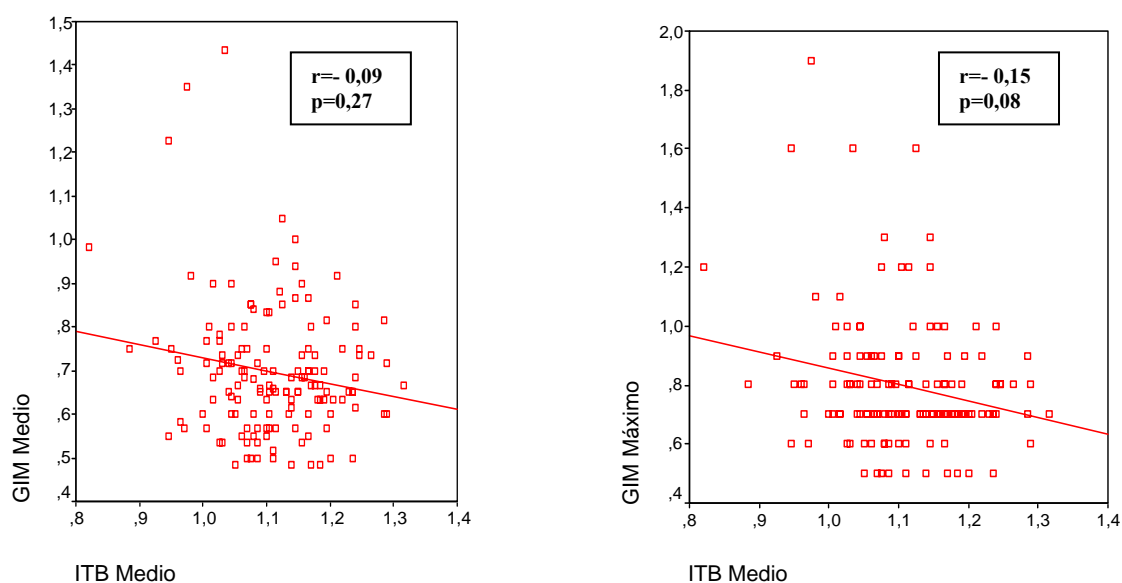
Como resumen, se ha encontrado alguna alteración electrocardiográfica en 31 pacientes con AR y en 18 del grupo control. Esta diferencia, que es estadísticamente significativa ( $p=0,023$ ) implica un OR de 2,25; es decir, que el riesgo de tener alguna alteración en el ECG es 2,25 veces mayor en los pacientes con AR que en el grupo control.

## 5.4.-Correlación y concordancia entre las diferentes técnicas vasculares

### 5.4.1 Correlaciones

#### 5.4.1.1 Correlación del ITB medio con el GIM medio y máximo

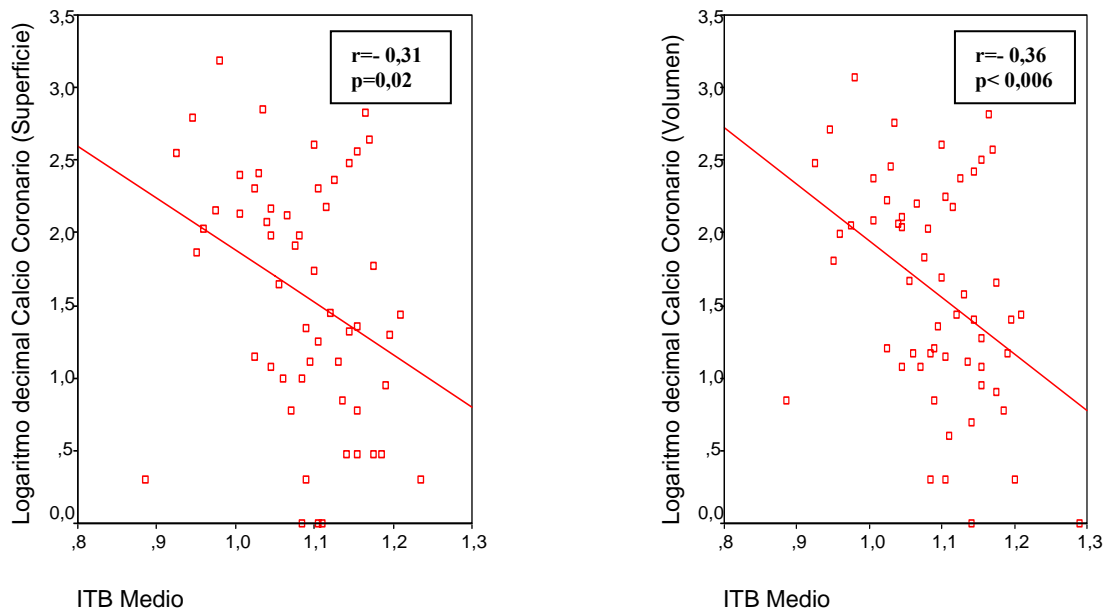
Al relacionar el ITB medio con el GIM medio y máximo, se observa una relación inversa muy débil y sin significación estadística en ambos casos; como se muestra en la figura 30.



**Fig 30.** Correlación entre ITB medio con el GIM medio y el GIM máximo

#### 5.4.1.2 Correlación del ITB medio con la cuantificación del calcio coronario por volumen y superficie

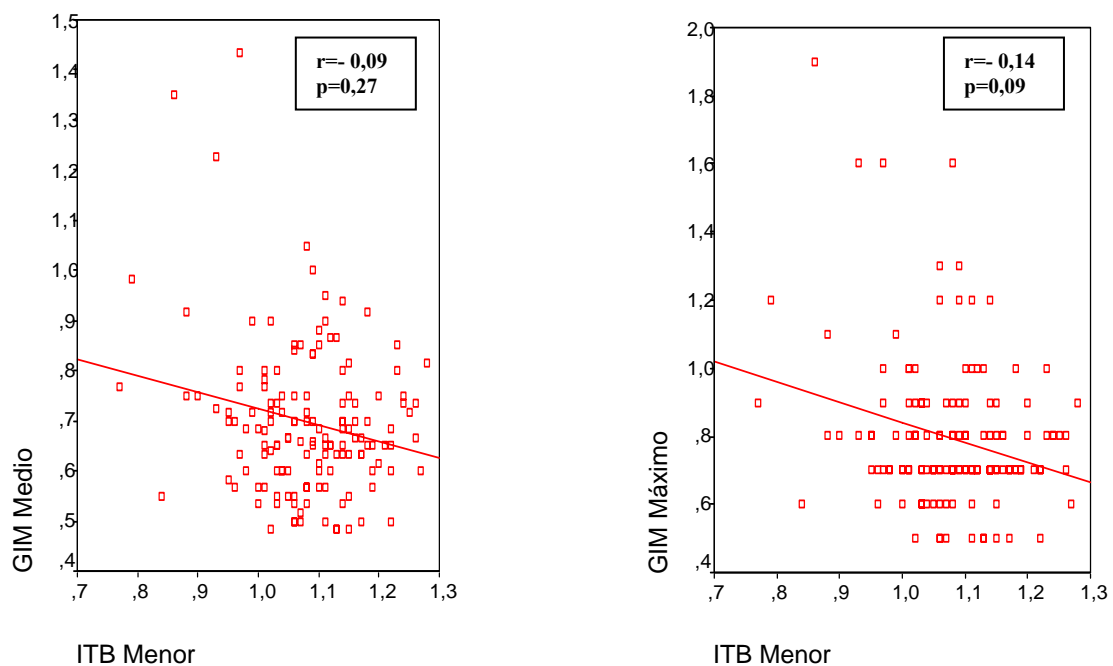
El ITB medio presentó con el logaritmo de calcio coronario por superficie y volumen; una relación inversa leve, de tal forma que según disminuía el ITB medio, aumentaron levemente ambos logaritmos. Estas correlaciones fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,02$  en la relación de ITB medio y calcio por superficie y  $p < 0,006$  en la relación entre ITB medio y calcio por volumen). Ver figura 31.



**Fig 31.** Correlación entre ITB medio con el logaritmo del calcio coronario por superficie y volumen

#### 5.4.1.3 Correlación del ITB menor con el GIM medio y máximo

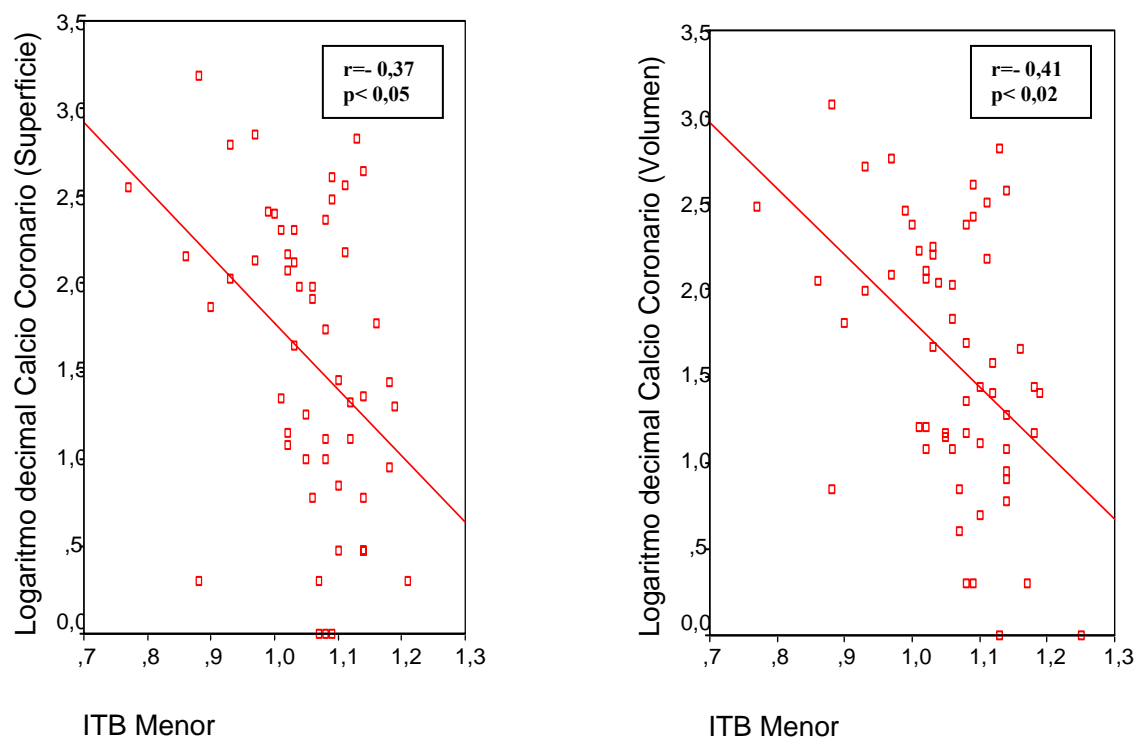
En la figura 32 se observa una relación lineal inversa muy débil entre el ITB menor y el GIM medio y máximo; con una tendencia a la significación estadística mayor en la relación entre el ITB menor y el GIM máximo ( $p=0,09$ )



**Fig 32.** Correlación entre ITB menor con el GIM medio y el GIM máximo

#### 5.4.1.4 Correlación del ITB menor con la cuantificación del calcio coronario por volumen y superficie

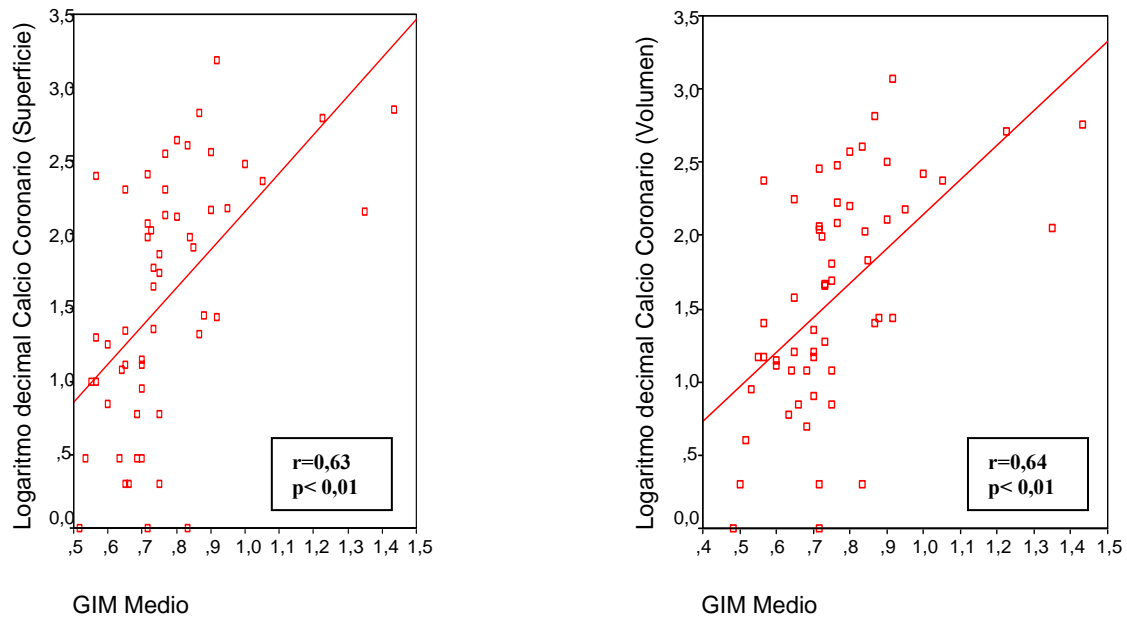
El ITB menor mostró una relación inversa de leve intensidad, tanto con el logaritmo del calcio coronario por superficie como por el de volumen; con significación estadística para ambas ( $p < 0,05$  para la relación entre ITB menor y logaritmo de calcio por superficie y  $p < 0,02$  para el logaritmo de calcio coronario por volumen). Ver figura 33.



**Fig 33.** Correlación entre ITB menor con el logaritmo del calcio coronario por superficie y volumen

#### 5.4.1.5 Correlación del GIM medio con la cuantificación del calcio coronario por volumen y superficie

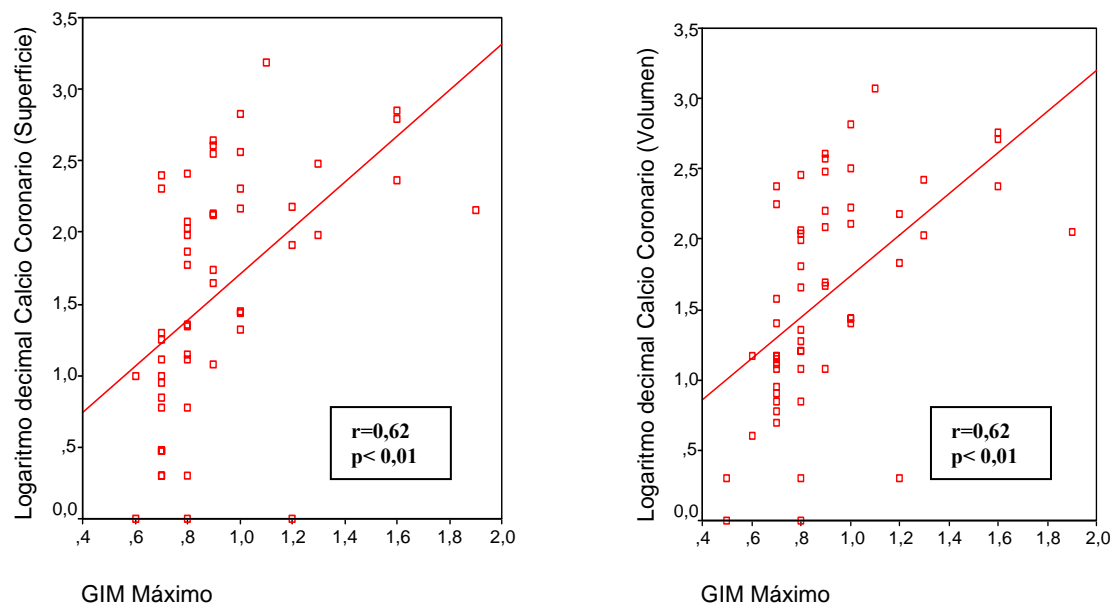
Se observó una relación lineal positiva moderadamente intensa ( $r=0,63$  y  $0,64$ ) en ambos casos, de tal forma que al aumentar el valor del GIM medio, también aumentan los valores tanto del logaritmo de calcio coronario por superficie como por volumen. Además esta relación, es estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ). Ver figura 34.



**Fig 34.** Correlación entre GIM medio con el logaritmo del calcio coronario por superficie y volumen

#### 5.4.1.6 Correlación del GIM máximo con la cuantificación del calcio coronario por volumen y superficie

Al igual que sucedía con el GIM medio, también se establece una relación lineal positiva moderadamente intensa ( $r=0,62$ ) entre el GIM máximo con el logaritmo del calcio coronario por superficie y volumen, y también de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ); ver figura 35.



**Fig 35.** Correlación entre GIM máximo con el logaritmo del calcio coronario por superficie y Volumen

#### 5.4.2.- Concordancia de la afectación vascular entre territorios

En este apartado se muestra el grado de concordancia de unas técnicas vasculares con otras tanto a nivel de grupo, midiendo el grado de concordancia mediante  $p$  (tablas 20, 22 y 24); como a nivel individual, mediante  $kappa$  (tablas 21, 23 y 25); independientemente si se pertenece al grupo de casos o al control. Se realiza para los valores de cada técnica que muestren la presencia de enfermedad vascular subclínica, es decir, ITB < 0,9, GIM medio y máximo altos, y cuantificación de calcio coronario por superficie y volumen alto. En este sentido, se interpretaron los valores de kappa mediante la regla de Byrt (ver apartado de pacientes y métodos)

En primer lugar se realizó la concordancia grupal de los valores del ITB en relación con el resto de variables; como se muestra en la tabla 20. La proporción de individuos con ITB < 0,9 y que a su vez presentaron GIM medio y máximo alto, o calcio coronario alto tanto por superficie como por volumen; es mayor que aquellos individuos con ITB normal; siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) para las cuatro variables.

ITB	GIM medio alto	GIM máximo alto	Calcio coronario por superficie alto	Calcio coronario por volumen alto
Bajo (<0,9) (%)	83,3	66,7	50,0	50,0
Normal (%)	62,9	24,3	12,9	13,6
P	< 0,001	< 0,001	0,001	0,001

**Tabla 20.** Concordancia grupal del ITB con la ecografía carotídea y calcio coronario por TAC

En la tabla 21, se muestra el análisis de concordancia a nivel individual, mostrándose una mala concordancia del ITB < 0,9 tanto con el GIM máximo alto como con el calcio coronario alto, tanto de superficie como por volumen; de forma estadísticamente significativa ( $p = 0,021$  para el GIM máximo alto,  $p = 0,011$  y  $0,015$  para el calcio coronario de superficie y volumen respectivamente). Por otro lado, el grado de concordancia que puede existir entre el ITB < 0,9 con el GIM medio alto, es el esperable por el azar ( $kappa = 0,03$ ). Esta discrepancia entre el análisis grupal y el individual puede estar en relación por el escaso número de individuos con ITB < 0,9 (en total 6 individuos).

	<b>GIM medio alto</b>	<b>GIM máximo alto</b>	<b>Calcio coronario por superficie alto</b>	<b>Calcio coronario por volumen alto</b>
<b>ITB &lt; 0,9</b>				
<b>kappa</b>	0,03	0,12	0,17	0,17
<b>p</b>	0,31	0,021	0,011	0,015

**Tabla 21.** Concordancia individual del ITB con la ecografía carotídea y calcio coronario por TAC

Con respecto a la concordancia tanto del GIM medio como del máximo, los pacientes que presentaron ambas variables con valor alto también presentaron valores altos de calcio coronario tanto por volumen como por superficie; en mayor proporción que aquellos con valores de GIM medio y máximo normales. Esta diferencia tuvo significación estadística ( $p < 0,001$  para la concordancia del GIM medio alto con ambas variables de calcio coronario y  $p=0,002$  para el GIM máximo alto con ambas variables de calcio coronario). Ver tabla 22.

	<b>Calcio coronario por superficie alto</b>	<b>Calcio coronario por volumen alto</b>
<b>GIM medio</b>		
<b>Alto (%)</b>	21,5	22,6
<b>Normal (%)</b>	1,9	1,9
<b>p</b>	< 0,001	< 0,001
<b>GIM máximo</b>		
<b>Alto (%)</b>	42,1	44,7
<b>Normal (%)</b>	4,6	4,6
<b>p</b>	0,002	0,002

**Tabla 22.** Concordancia grupal del GIM con el calcio coronario por TAC

Al igual que se mostraba con el ITB < 0,9; al realizar el análisis de concordancia individual del GIM medio y máximo alto con el calcio coronario por superficie y volumen; también se observa escasa concordancia. Así, el GIM máximo alto presentó una regular concordancia con respecto a ambas variables de calcio coronario de forma con significación estadística ( $p < 0,001$ ). En relación con el GIM medio alto la concordancia con el calcio coronario alto por superficie y por volumen, es aún menor ( $\text{kappa} = 0,15$  y  $0,16$  respectivamente); siendo estadísticamente significativo ( $p = 0,001$ ). Ver tabla 23.



	<b>Calcio coronario por superficie alto</b>	<b>Calcio coronario por volumen alto</b>
<b>GIM medio alto</b>		
Kappa	0,15	0,16
p	0,001	0,001
<b>GIM máximo alto</b>		
Kappa	0,44	0,46
p	< 0,001	< 0,001

**Tabla 23.** Concordancia individual del GIM con el calcio coronario por TAC

Por otro lado, la proporción de pacientes con calcio coronario alto por volumen y superficie que presentan a su vez un IAM antiguo en el ECG; es mayor que aquellos con valores de calcio normales. Este hecho representa una importante significación estadística ( $p < 0,001$ ). Ver tabla 24.

	<b>IAM antiguo</b>
<b>Calcio coronario por superficie</b>	
Alto (%)	19,0
Normal (%)	1,6
p	0,001
<b>Calcio coronario por volumen</b>	
Alto (%)	18,2
Normal (%)	1,6
p	<0,001

**Tabla 24.** Concordancia grupal del calcio coronario por TAC con el hallazgo de IAM antiguo en el ECG

	<b>IAM antiguo</b>
<b>Calcio coronario por superficie alto</b>	
Kappa	0,25
p	< 0,001
<b>Calcio coronario por volumen alto</b>	
Kappa	0,24
p	< 0,001

**Tabla 25.** Concordancia individual del calcio coronario por TAC con el hallazgo de IAM antiguo en el ECG

En cambio, existió poca concordancia individual entre el calcio coronario alto, tanto por superficie ( $\kappa=0,25$ ) como por volumen ( $\kappa=0,24$ ), con el hallazgo de IAM antiguo en el ECG, presentando significación estadística ( $p<0,001$ ) como muestra la tabla 25.

## 5.5.- Determinantes de la presencia de la enfermedad vascular subclínica

En este apartado se realiza un análisis descriptivo y de correlación de las diferentes variables con la presencia de enfermedad vascular subclínica. se han escogido como variables de cada técnica de estudio vascular para este análisis, el ITB menor, el GIM medio y la cuantificación de calcio coronario por volumen. Las dos primeras se han elegido por dos criterios principales: ser las más utilizadas universalmente en la literatura médica y en segundo lugar, como se ha mostrado en el apartado 5.4; presentaron correlaciones más altas y significativas que el resto de técnicas. Con respecto a la cuantificación de calcio por volumen, en nuestra serie las correlaciones con el resto de técnicas, han sido más altas y significativas que el de superficie.

### 5.5.1 Efecto del sexo

#### 5.5.1.1 Efecto del sexo sobre el ITB

En nuestra serie, sólo 4 mujeres y 2 varones presentaron un ITB < 0,9; en cambio, con respecto al ITB menor la media en mujeres es significativamente menor que en los varones ( $p=0,03$ ). Ver tabla 26 y figura 36.

	MUJER (N= 104)	VARÓN (N= 42)	OR (IC 95%)	P
<b>ITB menor</b> [ media (D.E)]	1,07 (0,90)	1,11 (0,10)	-	0,03
<b>ITB &lt;0,9</b> [n (%)]	4(3,8)	2(4,8)	1,35 (0,22-7,10)	1,0

Tabla 26. ITB y sexo

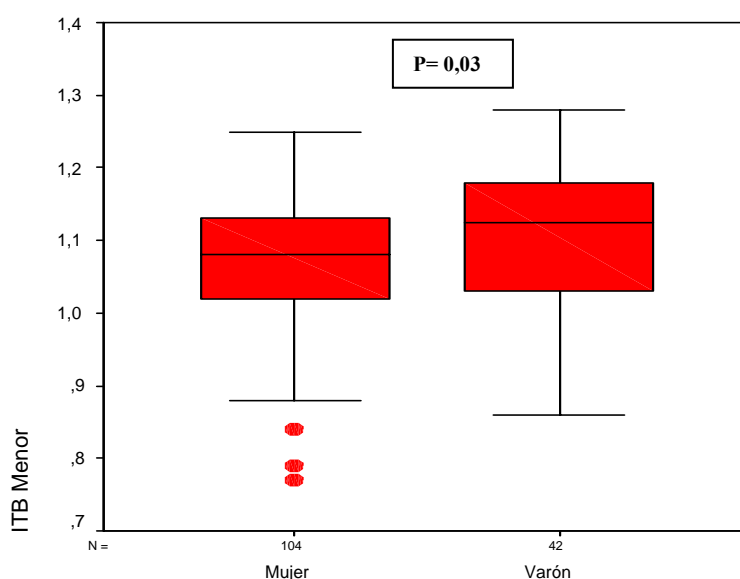
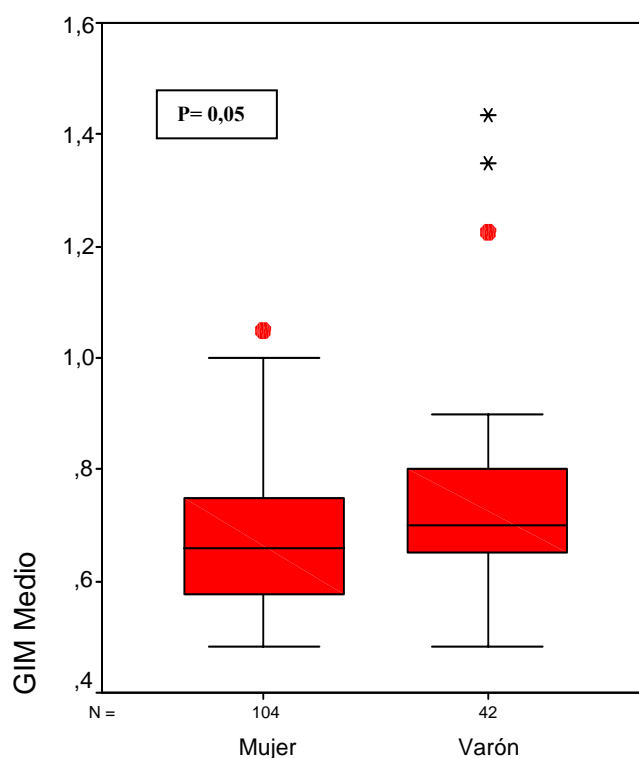


Fig 36. ITB menor en ambos sexos

### 5.5.1.2 Efecto del sexo sobre el GIM

En los varones el GIM medio fue mayor que en las mujeres, con una fuerte tendencia a la significación estadística ( $p=0,05$ ) (ver tabla 27). Así, en la figura 37, se observa una distribución de los valores del GIM medio muy dispersos en los varones, con tres valores extremos  $> 1,2$ .



**Fig 37.** GIM medio en ambos sexos

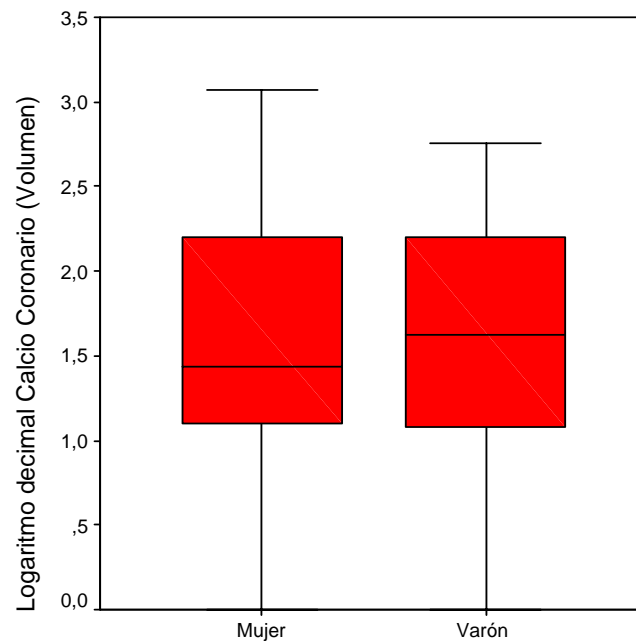
Con respecto al GIM medio alto, estaba presente en 60 mujeres, mientras que sólo lo presentaron 33 varones. Esta diferencia, que es estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ), implica un OR de 2,69, es decir, que el riesgo de tener un GIM medio alto es 2,69 veces mayor en las mujeres (ver tabla 27).

	MUJER (N= 104)	VARÓN (N= 42)	OR (IC 95%)	P
<b>GIM medio</b> [ media (DE)]	0,68 (1,13)	0,74 (0,19)	-	0,05
<b>GIM medio alto</b> [n (%)]	60(57,7)	33(78,6)	2,69 (1,17-6,19)	0,02

**Tabla 27.** GIM y sexo

### 5.5.1.3 Efecto del sexo sobre la cuantificación de calcio coronario

La cuantificación de calcio coronario por volumen, mostró una media mayor en los varones (64,4 frente a 45,75); pero, en ambos sexos la mitad de los individuos tuvieron valores del logaritmo del calcio coronario por volumen entre 1,2 y 2,2; con una mediana mayor en los varones (ver figura 38). En cambio, 13 mujeres presentaron valores de calcio coronario por volumen alto; por sólo 9 varones, no siendo estas diferencias significativas ( $p=0,17$ ).

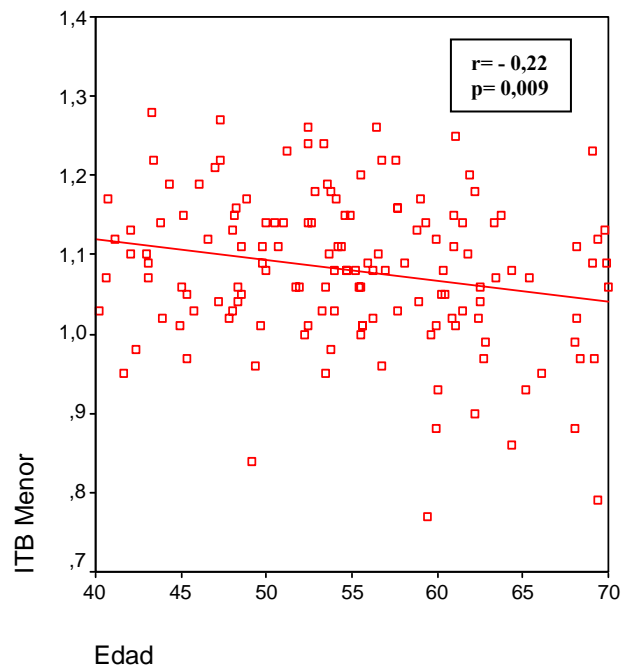


**Fig 38.** Calcio coronario por volumen en ambos sexos

### 5.5.2 Relación con la edad

#### 5.5.2.1 Efecto de la edad sobre el ITB

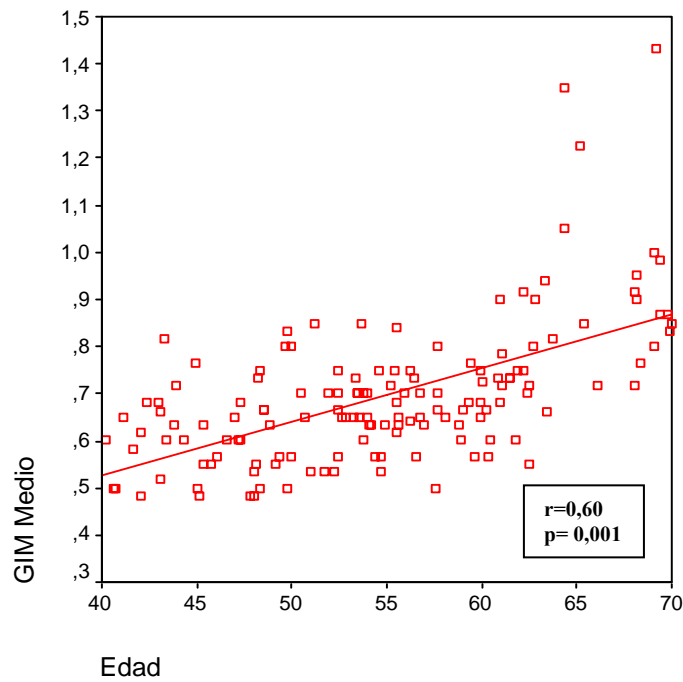
La edad y el ITB menor, mostraron una relación inversa débil de forma estadísticamente significativa ( $p=0,009$ ) (ver figura 39).



**Fig 39.** Relación ITB menor con la edad

#### 5.5.2.2 Efecto de la edad sobre el GIM

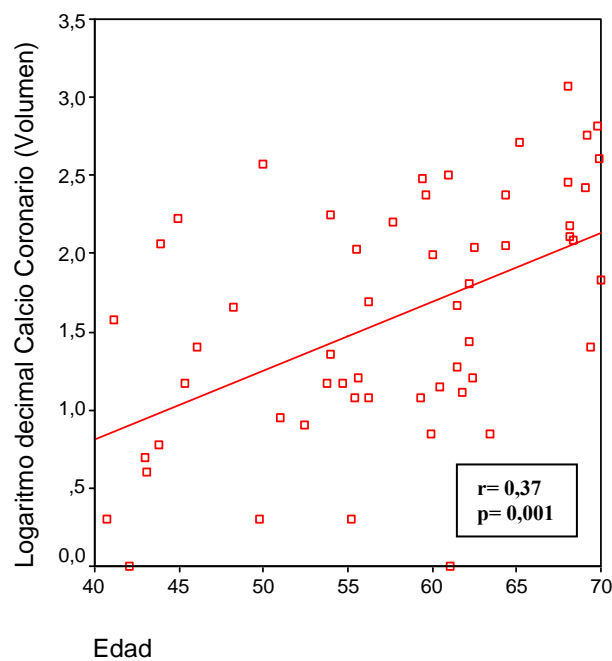
En nuestra serie, se observó una relación entre la edad y el GIM medio, moderadamente positiva, de tal forma que según aumenta la edad, también aumentan los valores del GIM medio; siendo esta relación estadísticamente significativa (ver figura 40).



**Fig 40.** Relación GIM medio con la edad

### 5.5.2.3 Efecto de la edad sobre la cuantificación de calcio coronario

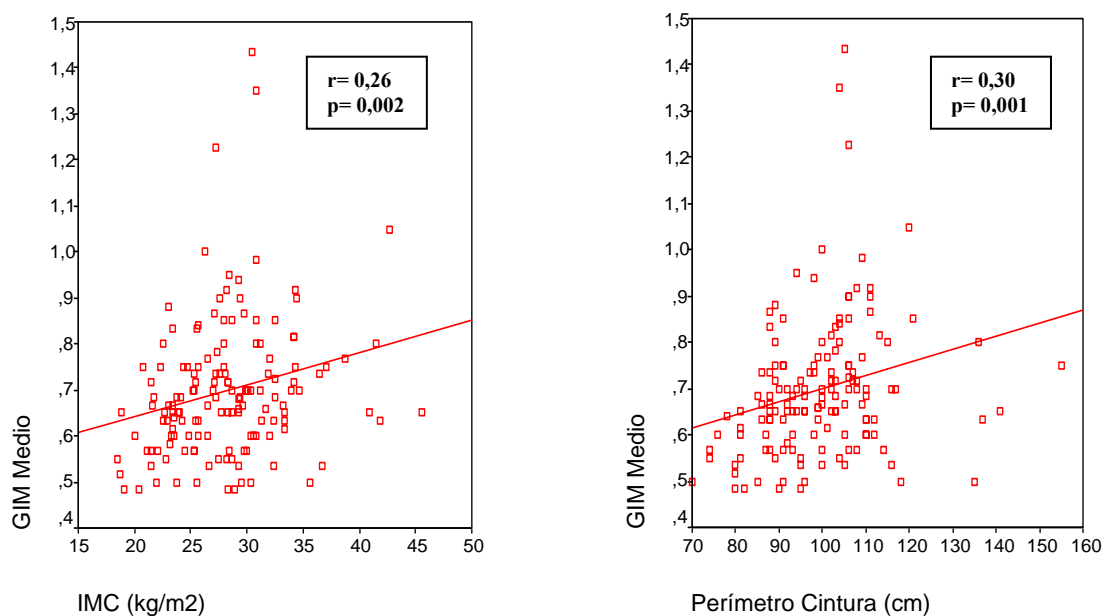
En la relación lineal de la edad con el logaritmo de calcio coronario por volumen, se observó una relación positiva débil pero con una fuerte significación estadística ( $p=0,001$ ). Ver figura 41.



**Fig 41.** Relación del calcio coronario por volumen con la edad

### 5.5.3 Obesidad general y central

Tanto el IMC como el PC mostraron una relación débil positiva con el GIM medio; aunque mostró significación estadística ( $p=0,002$  para el IMC y  $p=0,001$  para el PC) (ver tabla 28 y figura 42).



**Fig 42.** Relación del IMC y del PC con el GIM medio

Por otro lado, ambas variables no mostraron ninguna relación con el calcio coronario por volumen; mientras que el IMC mostró una relación inversa moderada sin significación estadística con el ITB menor.

	ITB menor	GIM medio	Calcio coronario por volumen
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>			
r	-0,41	0,26	-0,009
p	0,62	0,002	0,91
<b>PC, cm</b>			
r	-0,03	0,30	0,09
p	0,73	0,001	0,28

**Tabla 28.** Relación de IMC y PC con enfermedad vascular subclínica



#### 5.5.4 Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

La mayoría de los pacientes con antecedentes de ECV presentaron un GIM medio alto; mientras que sólo 2 tenían un ITB <0,9, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 29)

	<b>Antecedentes Familiares de ECV (N= 53)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>ITB &lt; 0,9</b> [n (%)]	2 (3,8)	0,87 (0,15-4,93)	1
<b>GIM medio alto</b> [n (%)]	34 (64,2)	1,03 (0,51-2,08)	0,93
<b>Calcio coronario por volumen alto</b> [n (%)]	10 (8,9)	1,57 (0,63-3,93)	0,33

**Tabla 29.** Antecedentes familiares de ECV y enfermedad vascular subclínica

#### 5.5.5 Hábito tabáquico

En los fumadores activos y en los exfumadores, el número de individuos con GIM medio alto fue mayor que los que mostraban un ITB < 0,9 o un calcio coronario por volumen alto; sin significación estadística (ver tabla 30).

	<b>Exfumadores (N= 29)</b>	<b>Fumadores (N= 29)</b>	<b>P</b>
<b>ITB &lt; 0,9</b> [n (%)]	1 (34)	2 (6,9)	0,70
<b>GIM medio alto</b> [n (%)]	17(58,6)	19 (65,5)	0,82
<b>Calcio coronario por volumen alto</b> [n (%)]	5(17,2)	3 (10,3)	0,72

**Tabla 30.** Hábito tabáquico y enfermedad vascular subclínica

Por otro lado, la exposición acumulada, medida por el número de paquetes-año, tuvo una relación débilmente positiva con el GIM medio; pero con significación estadística (p=0,004). Ver tabla 31.

	ITB menor	GIM medio	Calcio coronario por volumen
<b>Nº de paquetes/ año</b>			
<b>r</b>	-0,14	0,38	0,24
<b>p</b>	0,31	0,004	0,07

**Tabla 31.** Relación entre exposición acumulada al tabaco y enfermedad vascular subclínica

### 5.5.6 Hipertensión arterial

Al igual que sucedía con el hábito tabáquico, la proporción de pacientes con HTA que mostraron un GIM medio alto fue mayor con respecto a los que mostraron un ITB <0,9 o un calcio coronario por volumen alto. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p=0,005$ ), lo que implica una OR de 3,45, es decir que el riesgo que un paciente hipertenso presente un GIM medio alto es 3,45 veces mayor que si no fuera hipertenso (ver tabla 32).

	HTA (N= 39)	OR (IC 95%)	P
<b>ITB &lt; 0,9</b> [n (%)]	1 (2,6)	0,54 (0,06-4,74)	1
<b>GIM medio alto</b> [n (%)]	32 (82,1)	3,45 (1,40-8,50)	0,005
<b>Calcio coronario por volumen alto</b> [n (%)]	7 (17,9)	1,34 (0,50-3,59)	0,33

**Tabla 32.** Hipertensión arterial y enfermedad vascular subclínica

Por otro lado, el GIM medio mostró una relación débil positiva y estadísticamente significativa con el número de antihipertensivos y con la PAS. A su vez, el número de antihipertensivos también mostraron la misma relación con el calcio coronario por volumen con una importante tendencia a la significación estadística ( $p=0,054$ ). Ver tabla 33.

	<b>ITB menor</b>	<b>GIM medio</b>	<b>Calcio coronario por volumen alto</b>
<b>Evolución, años</b>			
r	-0,23	0,25	0,15
p	0,15	0,12	0,36
<b>Nº antihipertensivos</b>			
r	-0,26	0,35	0,31
p	0,73	0,03	0,054
<b>PAS, mmHg</b>			
r	-0,13	0,33	0,13
p	0,13	0,001	0,12
<b>PAD, mmHg</b>			
r	0,044	0,18	0,05
p	0,60	0,03	0,56

**Tabla 33.** Relación entre diferentes variables de hipertensión arterial y enfermedad vascular subclínica

### 5.5.7 Diabetes mellitus

De los cinco pacientes que presentaban DM en el momento del estudio, 4 de ellos presentaron un GIM medio alto de forma no significativa ( $p=0,65$ ), mientras que el restante, presentó un calcio coronario por volumen alto (ver tabla 34).

	<b>DM (N= 5)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>ITB &lt; 0,9</b> [n (%)]	-	-	1
<b>GIM medio alto</b> [n (%)]	4(80,0)	2,34 (0,25-21,47)	0,65
<b>Calcio coronario por volumen alto</b> [n (%)]	1 (20,0)	1,43 (0,15-13,42)	0,56

**Tabla 34.** Diabetes mellitus y enfermedad vascular subclínica

Los años de evolución de la DM mostraron un fuerte relación inversa con el ITB menor, y fuertemente positiva con el GIM medio y el calcio coronario por volumen; pero no mostraron significación estadística. Los niveles de glucosa tuvieron una relación débil positiva y estadísticamente significativa con el GIM medio ( $p=0,02$ ) y con el coronario por volumen ( $p=0,03$ ). Ver tabla 35.

	ITB menor	GIM medio	Calcio coronario por volumen
<b>Evolución, años</b>			
r	-0,60	0,72	0,56
p	0,29	0,17	0,32
<b>Glucemia, mg/dl</b>			
r	-0,011	0,18	0,18
p	0,90	0,02	0,03

**Tabla 35.** Relación entre diferentes variables de diabetes mellitus y enfermedad vascular subclínica

### 5.5.8 Hipercolesterolemia

La mayoría de los pacientes que estaban diagnosticados de hipercolesterolemia en el momento del estudio presentaron valores de GIM medio alto; mientras que ninguno obtuvo un valor de ITB<0,9 (ver tabla 36).

	<b>Dislipemia (N= 34)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>ITB &lt; 0,9</b> [n (%)]	-	0,94 (0,90-0,99)	0,37
<b>GIM medio alto</b> [n (%)]	24(70,6)	1,50 (0,65-3,43)	0,34
<b>Calcio coronario por volumen alto</b> [n (%)]	6 (17,6)	1,29 (0,46-3,60)	0,63

**Tabla 36.** Dislipemia y enfermedad vascular subclínica

Por otro lado, el 100% de los individuos que estaban en tratamiento con estatinas mostraron un ITB<0,9. A su vez, la mayoría tenían un valor de GIM medio alto; siendo ésta una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,045$ ), que implica un OR de 5,70, es decir, que el riesgo de tener un GIM medio alto es 5,70 veces mayor en los pacientes diagnosticados de hipercolesterolemia (ver tabla 37).

	<b>Estatinas (N= 23)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>ITB &lt; 0,9</b> [n (%)]	23 (100,0)	-	-
<b>GIM medio alto</b> [n (%)]	19(82,6)	5,70 (1,15-28,33)	0,045
<b>Calcio coronario por volumen alto</b> [n (%)]	6(26,1)	1,35 (1,06-1,73)	0,15

**Tabla 37.** Tratamiento con estatinas y enfermedad vascular subclínica

Con respecto a las diferentes características de hipercolesterolemia que se han evaluado, destaca una débil correlación positiva del índice aterogénico con el GIM medio, con significación estadística ( $p=0,003$ ); y una relación positiva débil de la ApoB significativa para el GIM medio y el calcio coronario por volumen ( $p=0,02$  en ambas). El resto de variables no tienen correlación con alguna de las tres técnicas (ver tabla 38)

	ITB menor	GIM medio	Calcio coronario por volumen
<b>Evolución, años</b>			
r	0,24	0,17	0,22
p	0,18	0,33	0,20
<b>Colesterol total, mg/dl</b>			
r	-0,07	0,07	0,13
p	0,39	0,39	0,12
<b>Colesterol LDL, mg/dl</b>			
r	-0,04	0,07	0,10
p	0,66	0,42	0,24
<b>Colesterol HDL, mg/dl</b>			
r	0,03	-0,16	-0,07
p	0,71	0,053	0,41
<b>Índice aterogénico</b>			
r	-0,06	0,24	0,15
p	0,48	0,003	0,08
<b>ApoB, mg/dl</b>			
r	0,22	0,20	0,20
p	0,08	0,02	0,02
<b>ApoA1, mg/dl</b>			
r	0,05	-0,12	-0,08
p	0,56	0,16	0,34
<b>Triglicéridos, mg/dl</b>			
r	-0,07	0,23	0,08
p	0,38	0,005	0,32
<b>Lp (a), mg/dl</b>			
r	0,003	-0,09	0,012
p	0,98	0,27	0,89

**Tabla 38.** Correelación entre diferentes variables de lípidos y enfermedad vascular subclínica

### 5.5.9 Función renal

Los valores de creatinina ni de microalbuminuria mostraron ninguna correlación con alguna de las técnicas vasculares; sin presentar tampoco significación estadística (ver tabla 39).

	ITB menor	GIM medio	Calcio coronario por volumen
<b>Creatinina, mg/dl</b>			
r	0,14	0,046	-0,03
p	0,08	0,58	0,69)
<b>Microalbuminuria, mg/dl</b>			
r	-0,06	0,17	0,16
p	0,49	0,05	0,07

**Tabla 39.** Relación entre diferentes variables de función renal y enfermedad vascular subclínica

### 5.5.10 Parámetros inflamatorios

Con respecto a los diversos parámetros inflamatorios; sólo el FR detectable mostró una relación inversa débil con el ITB menor y estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ). En cambio, ningún otro parámetro inflamatorio tuvo relación con alguna técnica vascular (ver tabla 40).

	ITB menor	GIM medio	Calcio coronario por volumen
<b>VSG, mm 1ª hora</b>			
r	-0,11	0,012	0,11
p	0,18	0,89	0,21
<b>Fibrinógeno, mg/dl</b>			
r	-0,11	0,04	0,09
p	0,18	0,66	0,26
<b>Haptoglobina, mg/dl</b>			
r	-0,07	-0,09	-0,033
p	0,42	0,30	0,70
<b>FR detectable, UI/ml</b>			
r	-0,26	-0,02	-0,006
p	0,02	0,88	0,96
<b>PCR ultras, mg/l</b>			
r	-0,09	0,07	0,040
p	0,32	0,47	0,67

**Tabla 40.** Relación entre parámetros inflamatorios y enfermedad vascular subclínica

Además, con respecto a la PCR ultrasensible, no mostró ninguna relación con valores de las diferentes técnicas diagnósticas indicativas de riesgo vascular.

### 5.5.11 Homocisteína y NTproBNP

Los niveles de NTproBNP tuvieron una relación moderada y significativa con el calcio coronario por volumen e inversa débil con el ITB menor con tendencia a la significación. La homocisteinemia no se relacionó con ninguno de los territorios vasculares (ver tabla 41).

	ITB menor	GIM medio	Calcio coronario por volumen
<b>Homocisteína, <math>\mu\text{mol/L}</math></b>			
<b>r</b>	-0,15	0,030	0,04
<b>p</b>	0,17	0,78	0,70
<b>NTproBNP</b>			
<b>r</b>	-0,21	0,14	0,43
<b>p</b>	0,07	0,24	0,012

**Tabla 41.** Relación de homocisteinemia y NTproBNP con enfermedad vascular subclínica

Los valores medios de homocisteína y de NTproBNP no presentaron diferencias significativas al comparar entre aquellos pacientes que tenían valores de las diferentes técnicas vasculares indicativos de riesgo vascular y los que no (ver tablas 42 y 43).

Homocisteína (N=93)	Valor indicativo de riesgo vascular	Valor no indicativo de riesgo vascular	P
<b>ITB</b>			
[ media (DE)]	13,6(5,4)	11,6(2,8)	0,11
<b>GIM medio</b>			
[ media (DE)]	11,7(2,7)	11,7(2,7)	0,97
<b>Calcio coronario por Volumen</b>			
[ media (DE)]	11,5(2,3)	11,7(3,11)	0,80

**Tabla 42.** Concentraciones de homocisteína en pacientes con valores de riesgo para cada técnica vascular (p: significación estadística de comparación con resto de pacientes cuyos valores no son mostrados).



<b>NTproBNP (N=76)</b>	<b>Valor indicativo de riesgo vascular</b>	<b>Valor no indicativo de riesgo vascular</b>	<b><i>P</i></b>
<b>ITB</b> [ media (DE)]	49,0(38,7)	37,60(35,6)	0,23
<b>GIM medio</b> [ media (DE)]	72,33(77,4)	57,60(46,6)	0,73
<b>Calcio coronario por Volumen</b> [ media (DE)]	85,11(64,7)	62,91(67,8)	0,13

**Tabla 43.** Concentraciones de NTproBNP en pacientes con valores de riesgo para cada técnica vascular (p: significación estadística de comparación con resto de `pacientes cuyos valores no son mostrados).

Por otro lado, los que mostraron un QT alargado y cualquier alteración electrocardiográfica presentaron unos niveles medios de NTproBNP más elevados con tendencia a la significación ( $p=0,051$ ). Ver tabla 44.

<b>NTproBNP (N=76)</b>	<b>Valor indicativo de riesgo vascular</b>	<b>Valor no indicativo de riesgo vascular</b>	<b><i>P</i></b>
<b>IAM antiguo</b> [ media (DE)]	118,6(86,20)	63,04(65,09)	0,10
<b>QT alargado</b> [ media (DE)]	109,22(105,54)	55,35(48,3)	0,051
<b>Cualquier alteración ECG</b> [ media (DE)]	95,05(87,8)	47,16(39,15)	0,051

**Tabla 44.** Concentraciones de NTproBNP en pacientes con diferentes alteraciones electrocardiográficas (p: significación estadística de comparación con resto de `pacientes cuyos valores no son mostrados).

## 5.6.- Relación de las características específicas de la AR con la enfermedad vascular subclínica

### 5.6.1 Tiempo de evolución y actividad de la AR

El valor de la escala de actividad DAS 28, no tuvo relación con la enfermedad vascular subclínica en ningún territorio. En cambio, los años de evolución de la enfermedad presentaron una relación débil positiva con la puntuación de la ecografía, con el grado de placa y con el calcio coronario por volumen; siendo estadísticamente significativo en los tres casos (ver tabla 45). Con respecto a este último ya se indicó en el apartado 5.3.3, los pacientes con AR presentaron mayor proporción de valores altos de calcio coronario, tanto por volumen como por superficie, con respecto al grupo control; de tal forma que este subgrupo de pacientes tenía una media de evolución de la enfermedad de 13,15 años.

	ITB menor	GIM medio	Ecografía puntuación	Ecografía grado de placa	Calcio coronario volumen
<b>Evolución , años</b>					
r	-0,13	0,13	0,25	0,26	0,31
p	0,28	0,26	0,04	0,03	0,008
<b>Escala DAS 28</b>					
r	-0,03	0,001	0,023	-0,013	0,096
p	0,79	0,99	0,86	0,92	0,44

**Tabla 45.** Relación entre la evolución de la AR y la escala DAS 28 con enfermedad vascular subclínica

En un análisis multivariante se observó que tanto la puntuación de la ecografía carotídea como el grado de las placas y el calcio coronario por volumen, dependían en mayor medida de la edad de forma estadísticamente significativa ( $p=0,001$  para la puntuación ecográfica y el calcio coronario por volumen; y  $p<0,001$  para el grado de las placas) que de los años de evolución de la AR.

Por otro lado, la afectación extraarticular no tuvo relación con la enfermedad vascular subclínica en ningún territorio.

### 5.6.2 Marcadores analíticos de inflamación

En los pacientes con AR los parámetros inflamatorios no presentaron relación alguna con la enfermedad vascular subclínica en ningún territorio (ver tabla 46).

	ITB menor	GIM medio	Ecografía puntuación	Ecografía grado de placa	Calcio coronario por volumen
<b>FR detectable, UI/ml</b>					
r	-0,034	0,093	0,097	0,060	-0,020
p	0,79	0,47	0,46	0,65	0,88
<b>VSG, mm 1ª hora</b>					
r	-0,14	0,042	0,012	-0,013	-0,021
p	0,25	0,72	0,92	0,91	0,86
<b>Fibrinógeno, mg/dl</b>					
r	-0,09	0,17	-0,024	-0,005	0,016
p	0,46	0,15	0,84	0,97	0,19
<b>Haptoglobina, mg/dl</b>					
r	0,09	-0,15	-0,19	-0,22	-0,15
p	0,48	0,20	0,11	0,061	0,23
<b>PCR ultras, mg/l</b>					
r	0,13	-0,032	-0,11	-0,14	-0,084
p	0,26	0,79	0,36	0,23	0,48

**Tabla 46.** Relación entre los parámetros inflamatorios y la enfermedad vascular subclínica

### 5.6.3 Relación entre la enfermedad vascular subclínica y el tratamiento farmacológico

#### 5.6.3.1 Analgésicos y AINE's

Los analgésicos y AINE's utilizados por los pacientes con AR de nuestra serie, no tuvieron relación con la enfermedad vascular subclínica en ningún territorio; independientemente de la frecuencia con la que se tomaron.

Así, con respecto a los analgésicos; el ITB menor presentó una  $p=0,98$ ; para el GIM medio una  $p=0,70$  y para el calcio coronario por volumen alto una  $p=0,99$ . En relación a los AINE's; el ITB menor presentó una  $p=0,56$ , para el GIM medio una  $p=0,65$  y para el calcio coronario por volumen alto una  $p=0,78$ .

#### 5.6.3.2 Esteroides

La duración del tratamiento con esteroides tuvo una relación positiva débil con el calcio coronario por volumen; con significación estadística ( $p=0,010$ ). En cambio, no tuvo ninguna relación con la enfermedad vascular subclínica ni periférica ni carotídea (ver tabla 47).

Por otro lado, la dosis de esteroides, sólo tuvo una relación inversa débil con el ITB menor; de forma estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ). La frecuencia con la que ha tomado el tratamiento esteroideo, tampoco tuvo relación con la enfermedad vascular subclínica en ningún territorio (para el ITB menor  $p=0,20$ , para el GIM medio  $p=0,63$  y para el calcio coronario por volumen  $p=0,34$ ).

	ITB menor	GIM medio	Calcio coronario volumen
<b>Tiempo tratamiento, meses</b>			
r	-0,17	0,093	0,33
p	0,20	0,47	0,010
<b>Dosis de esteroides, mg/día</b>			
r	-0,37	0,23	0,022
p	0,003	0,071	0,87

**Tabla 47.** Relación entre el tratamiento con esteroides y la enfermedad vascular subclínica

### 5.6.3.3 AntiTNF $\alpha$

La duración del tratamiento con fármacos antiTNF $\alpha$  no tuvo relación con la enfermedad vascular subclínica en ningún territorio (ver tabla 48). Tampoco el tipo de fármaco antiTNF $\alpha$  utilizado tuvo ninguna relación con la enfermedad vascular subclínica para el ITB menor  $p=0,67$ , para el GIM medio  $p=0,13$  y para el calcio coronario por volumen  $p=0,11$ ).

	<b>ITB menor</b>	<b>GIM medio</b>	<b>Calcio coronario volumen</b>
<b>Tiempo de tratamiento, meses</b>			
<b>r</b>	-0,18	-0,14	0,14
<b>p</b>	0,41	0,51	0,52

**Tabla 48.** Relación entre el tratamiento con antiTNF $\alpha$  y la enfermedad vascular subclínica

### 5.6.3.4 Fármacos modificadores de la enfermedad

El antecedente de tratamiento con metotrexate no tuvo relación con la enfermedad vascular subclínica en ningún territorio. Por otro lado, la duración del tratamiento con metotrexate tuvo una relación débil inversa con el ITB menor y débil positiva con el calcio coronario por volumen; ambas relaciones mostraron diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 49).

En un análisis multivariante, se observó que el ITB menor dependía en mayor medida del antecedente de tratamiento con metotrexate que de la edad, aunque no de forma significativa ( $p=0,08$ ). El análisis multivariante realizado con respecto al calcio coronario por volumen, se observó que éste dependía de la edad en mayor medida que la duración del tratamiento con metotrexate; de forma estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ).

<b>METOTREXATE</b>	<b>ITB menor</b>	<b>GIM medio</b>	<b>Calcio coronario volumen</b>
<b>Tiempo de tratamiento, meses</b>			
<b>r</b>	-0,27	0,14	0,26
<b>p</b>	0,04	0,38	0,049

**Tabla 49.** Relación entre el tiempo de tratamiento con metotrexate y la enfermedad vascular subclínica

El antecedente de tratamiento con el resto de FAME en el momento del estudio, no tuvo relación con la enfermedad vascular subclínica en ningún territorio. Así, la salazopiridina, las sales de oro, los antipalúdicos, la ciclosporina y la levuflomida tuvieron significaciones estadísticas son muy semejantes. En cambio, la azatioprina, aunque tampoco tuvo significación estadística, mostró mayor tendencia a ésta que el resto de ARME, con el ITB menor y el GIM medio ( $p=0,16$  para ambos).

## **DISCUSIÓN**

## 6.1.- Composición y representatividad de la muestra

### 6.1.1.- Características demográficas en ambos grupos

Debido al diseño emparejado del estudio, nuestra serie mostraba la misma proporción de varones que de mujeres y una distribución de la edad muy homogénea en ambos grupos. Así, cada grupo estaba compuesto por 52 mujeres y 21 varones, lo que representa un 71,2% y un 28,8% respectivamente. Esta proporción entre ambos sexos, es semejante a la que se estima en nuestro país en los pacientes con artritis reumatoide (AR).

Así, en el estudio EPISER<sup>(244)</sup> realizado entre los años 1998 y 1999 en una muestra aleatoria de 2.998 personas mayores de 20 años seleccionadas de los padrones de 20 municipios españoles, se calculó que en nuestro país existen unas 150.504 personas con AR. En mujeres, la prevalencia asciende al 0,6%, mientras que en varones es menor del 0,2%; lo que equivale a una relación mujer/varón de 3:1; semejante a la estimada a nivel mundial. Nuestra serie de pacientes con AR, por tanto, muestra una proporción muy similar, con una relación mujer/varón de 2,48:1.

Como se ha mencionado anteriormente, las edades medias de ambos grupos fueron muy similares, es decir, 54,8 años en los pacientes con AR y de 55,2 años en los pacientes con artrosis. A su vez, la distribución de la muestra por rango de edades, en intervalos de cinco años, también fue muy homogénea.

### 6.1.2.- Características específicas de los pacientes con AR

Los pacientes con AR de nuestra serie, muestran un *tiempo de evolución de la enfermedad* en el momento del estudio con una mediana de 7,81 años; presentando la mayoría de los pacientes menos de 10 años de evolución, lo cual es lógico para el rango de edades seleccionado, ya que la AR frecuentemente suele comenzar a una edad entre los 35 y los 50 años.

Como se ha comentado en el apartado de métodos, se utilizó la escala DAS 28 para evaluar la *actividad de la enfermedad*. Este índice incluye el número de articulaciones dolorosas sobre 28, número de articulaciones tumefactas, la velocidad de sedimentación globular y la evaluación de la actividad global de la enfermedad por el paciente en una escala analógica visual de 0 (nada de dolor) a 10 (máximo dolor). Su uso en la práctica clínica es muy útil como instrumento de medición del grado de respuesta al tratamiento; ya que incluye la afectación global evaluada por el médico, por el paciente y por parámetros inflamatorios. El DAS 28 se interpreta como actividad baja cuando su valor es  $\leq 3,2$ ; moderada cuando está entre 3,2 y 5,1; y actividad severa cuando es  $>5,1$ . La mayoría de los pacientes con AR de nuestra muestra presentaban una actividad



moderada (mediana de puntuación de 3,30). Por otro lado, también destaca el hecho que un 84,9% de los pacientes con AR, presentan un factor reumatoide detectable, es decir, una AR seropositiva. Este hecho tiene su trascendencia, ya que como ya se ha comentado anteriormente, las AR seropositivas se relacionan con una mayor morbilidad, fundamentalmente más erosiones óseas, discapacidad física y manifestaciones extraarticulares; así como con una mayor mortalidad.

También se analizó la presencia de *manifestaciones extraarticulares*; consideradas como marcador de severidad de la enfermedad ya que se relacionan con una mayor mortalidad. Su patogenia es debida a la propia enfermedad, a complicaciones de la misma o a efectos colaterales de los fármacos. Se consideró como afectación extraarticular la presencia de cualquiera de las siguientes: nódulos reumatoideos, afectación ocular, pulmonar, renal o presencia de vasculitis. Un total de 18 pacientes, es decir, un 24,6% mostraron afectación extraarticular, siendo la más frecuente los nódulos reumatoideos (13,7%), seguida por la afectación ocular (6,8%), mientras que sólo dos pacientes presentaron vasculitis y uno afectación renal. Debido a que el principal factor que determina la presencia de afectación extraarticular, además de títulos elevados de factor reumatoide, es el tiempo de evolución de la enfermedad, es lógico que su frecuencia sea menor de un 25% en nuestra serie, ya que como se ha mencionado anteriormente, la mayoría de los pacientes presentaban una evolución menor de 10 años.

La manifestación extraarticular considerada como más frecuente son los nódulos reumatoideos, al igual que en nuestra serie, y pueden aparecer hasta en un 30% de los pacientes. A su vez, los pacientes con AR, suelen presentar afectación ocular con una frecuencia de 10-30%, principalmente en forma de queratoconjuntivitis seca, por lo que justifica que en nuestra serie sea la segunda manifestación extraarticular más frecuente.

Por otro lado, la prevalencia de vasculitis en esta enfermedad no está bien establecida, se estima que puede estar entorno a un 10% y se puede manifestar en la forma leucocitoclástica o en la necrosante; en cambio, en nuestra serie sólo alcanzó un 2,7%. En este sentido, también destaca la baja frecuencia de la afectación pulmonar (5,5%), ya que los pacientes con AR presentan con frecuencia en el curso de la enfermedad, pleuritis (17%), nódulos pulmonares (22%), afectación bronquial (30%) o enfermedad intersticial pulmonar difusa.

La afectación renal por la AR, suele tener lugar en pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad de por lo menos unos 20 años; principalmente debida a una amiloidosis secundaria. El único paciente que mostraba nefropatía, presentaba un tiempo de evolución de la enfermedad reumatológica de 25 años.

En el análisis del *tratamiento* destaca que con respecto a los AINE's, hasta el 57,6% los tomaban a diario, mientras que con respecto a los analgésicos comunes (escala analgésica menor), sólo los tomaban a diario un 21,9% y de forma esporádica en la misma proporción que los que nunca los habían tomado. Esta mayoritaria proporción

de pacientes en tratamiento con AINE's, es un indicador del grado de severidad de la enfermedad reumatológica en nuestra serie, principalmente por la significativa necesidad de tratamiento analgésico para el control sintomático.

Este hecho, también se confirma al evaluar el tratamiento con esteroides, ya que éstos constituyen la base del tratamiento de los episodios de brote de la enfermedad, y anteriormente a la aparición de los antiTNF $\alpha$ , eran la base del tratamiento de mantenimiento junto a los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), principalmente el metotrexate. Así, la mayoría de los pacientes (64,4%) estaban en tratamiento con esteroides en el momento del estudio, en mayor proporción que los que estaban tomando analgésicos o AINE's, por otro lado, la mayoría de los pacientes llevaban menos de 20 meses de tratamiento y con dosis diarias bajas, menores de 10 mg/día; por lo que los corticoides en los pacientes de nuestra muestra estaban indicados como terapia de mantenimiento, ya que en fases de mayor actividad o de brote, las dosis de esteroides que se utilizan son mayores.

A su vez, también la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con algún FAME, siendo el metotrexate el más utilizado (59 pacientes), con una mediana de tiempo de 48 meses. Actualmente éste se ha establecido como el FAME de elección ya que mejora a corto y largo plazo los parámetros de actividad de la enfermedad, es más eficaz y mejor tolerado que las sales de oro y la azatioprina y también es el FAME de elección en asociación con los antiTNF $\alpha$  como terapia de mantenimiento. Por otra parte, la levuflovida fue el segundo FAME más utilizado en nuestra muestra (29 pacientes), ya que ha desplazado al uso de antipalúdicos, sales de oro, azatioprina o ciclosporina (estos dos últimos fueron los menos utilizados); por tener igual efectividad que el metotrexate<sup>(245)</sup>.

Hasta un 31,5% de los pacientes con AR de nuestra serie habían recibido o estaban en tratamiento con algún antiTNF $\alpha$  en el momento del estudio. Esta proporción tiene su trascendencia, ya que los antiTNF $\alpha$  son los fármacos que se han incorporado más tardíamente al tratamiento de la AR y se indican cuando el resto de fármacos no han sido capaces de controlar la enfermedad; por tanto, en nuestra serie es un indicador del grado de severidad de la enfermedad.

Es importante destacar que en este grupo de fármacos, a diferencia de lo que sucede con los FAME, no se ha demostrado superioridad de uno sobre el resto y que la ausencia de respuesta a uno de ellos no implica la falta de respuesta a los otros, por lo que el utilizar uno u otro no es representativo de la severidad de la enfermedad, sino su simple uso. En nuestro caso, el fármaco más frecuentemente administrado fue el infliximab, seguido por el etanercept.

Por otro lado, el tiempo de tratamiento con antiTNF $\alpha$  fue menor que el del metotrexate, es decir, 16 meses; lo cual es lógico ya que por un lado son fármacos recientemente comercializados, y por otro, son utilizados en combinación con los FAME cuando éstos no consiguen controlar la enfermedad de forma aislada.

Finalmente, es importante destacar que los pacientes de nuestra muestra presentaban una AR con un tiempo de evolución menor de 10 años; pero con importante grado de severidad. Este hecho probablemente es debido a que la mayor parte de los pacientes presentaban AR seropositivas y, por otro lado, la mayoría de los pacientes requirieron AINE's a diario, seguían tratamiento con esteroides o con algún FAME en el momento del estudio y hasta un 31,5% estaban o habían estado en tratamiento con algún antiTNF $\alpha$ . Como consecuencia de esta intensidad terapéutica para el control de la enfermedad en nuestra muestra, la actividad de la enfermedad en nuestros pacientes fue moderada.

## 6.2.- Prevalencia de factores de riesgo clásicos

En primer lugar, en relación con los factores de riesgo vascular clásicos, se ha analizado el grado de *obesidad*. Como ya se explicó en el apartado de métodos se ha considerado sobrepeso a un valor de IMC entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> y obesidad a un valor de IMC >30 kg/m<sup>2</sup>; mientras que el grado de obesidad central se ha valorado en función del perímetro cintura (PC), considerando su valor en ambos sexos según el criterio de la ATP III. Destaca la presencia de un IMC significativamente más elevado en los controles que en los pacientes con AR; así como una mayor tendencia no significativa a presentar mayor sobrepeso y obesidad. El relativo menor IMC en los AR en relación con los controles es interesante, ya que aunque en la población general la obesidad se relaciona con mayor mortalidad cardiovascular, en la AR existen estudios recientes<sup>(12)</sup>, que consideran un IMC bajo como predictor de mayor mortalidad vascular. Así, se utiliza el término de caquexia reumatoidea, y se relaciona con una mayor evolución y severidad de la enfermedad.

Por otro lado, al analizar la obesidad central, a pesar de existir una tendencia a presentar mayor adiposidad en los controles, el PC fue paradójicamente mayor en los pacientes con AR, aunque de forma no significativa. Este hecho se pudo deber a que por un lado, el grado de dispersión de la distribución de los valores del PC fue mayor en las mujeres del grupo control; y por otro a que la mayoría de los pacientes varones con AR presentaban criterios de obesidad central. Se realizó un análisis multivariante, observándose que la obesidad central dependía en mayor medida del sexo, que de pertenecer a un grupo u otro, con una importante tendencia a la significación.

Otra circunstancia destacable en nuestra serie fue que entre los controles hubo una mayor proporción de individuos con diagnóstico previo de dislipemia y de tratamiento con estatinas de forma significativa. A pesar de ello, no existieron diferencias en el tiempo de evolución ni en los niveles de colesterol total, LDL y HDL colesterol, triglicéridos, apoA y apoB ni lipoproteína (a).

Desde un punto de vista teórico, como ya se ha explicado, en la AR existe un perfil lipídico proaterogénico; hecho que se ha observado en varios estudios<sup>(94,95)</sup>. En éstos, se destacaba principalmente un descenso de HDL colesterol y de lipoproteína (a) tanto en la AR activa como en la no tratada y en ambos sexos; así como una relación significativa de éstos con parámetros inflamatorios. En cambio, en un estudio reciente español<sup>(80)</sup> no se encontraron estas diferencias, probablemente porque se incluían pacientes con AR de menos de un año de evolución e inactivas. En nuestro caso; al igual que otros estudios que analizaban la dislipemia como objetivo secundario<sup>(215,224-226)</sup> no encontramos un perfil lipídico proaterogénico en la AR a pesar de tener una actividad y tiempo de evolución considerables.

En relación con el *hábito tabáquico*, no se encontraron diferencias en cuanto al consumo anterior o actual ni a la exposición acumulada, medida por el número de paquetes por año. Está bien establecida la importancia del tabaquismo en la AR, en el sentido que se asocia a la AR seropositiva, y por tanto, a la mayor presencia de erosiones radiológicas y de nódulos reumatoideos<sup>(92,93)</sup>, es decir, a formas de AR más severas. En cambio, no se han encontrado diferencias del efecto del tabaco sobre la enfermedad cardiovascular en los pacientes con AR con respecto a la ya establecida en la población general<sup>(83,91)</sup>.

Aunque la proporción de individuos con diagnóstico previo de *hipertensión arterial* (HTA) fue mayor en el grupo control (30% frente a un 23%), esta diferencia no tiene significación estadística. En cambio, el número de pacientes con más de un fármaco antihipertensivo fue mayor en el grupo control, con importante tendencia a la significación. Por tanto en los controles la proporción de HTA es mayor así como su grado de severidad; sin que estas diferencias sean significativas. En estudios poblacionales se ha relacionado la presencia de HTA con elevación de marcadores inflamatorios como ICAM-1 e IL-6<sup>(80)</sup> tanto en la presión arterial sistólica como la diastólica; sugiriendo que un proceso inflamatorio vascular mantenido conllevaría a la HTA. En la AR, también se ha encontrado esta relación<sup>(81,82)</sup>; aunque no hay estudios que diferencien si es por el proceso inflamatorio de la propia enfermedad reumática o es semejante al observado a nivel poblacional.

Con respecto a la *diabetes mellitus*, el análisis realizado es poco valorable ya que sólo 5 individuos del grupo control tenían este diagnóstico en el momento del estudio con una mediana de 10 años de evolución, mientras que sólo un paciente con AR lo presentaba. Por otro lado, los niveles de glucemia fueron significativamente mayores en los controles, probablemente por presentar éstos mayor obesidad. Existen pocos estudios de diabetes mellitus y de resistencia a la insulina en AR, sólo observándose la relación de hiperinsulinemia con el grado de inflamación<sup>(98)</sup>. Este hecho es poco valorable ya que está bien establecido que en el síndrome metabólico en la población general, existe una relación con parámetros inflamatorios.

A su vez, entre ambos grupos los *antecedentes familiares* de primer grado de enfermedad cardiovascular no presentaron diferencias significativas.

Aunque está bien establecido que la *microalbuminuria* es un importante predictor de riesgo vascular en pacientes diabéticos e hipertensos; sólo existe un estudio<sup>(134)</sup> que analiza su comportamiento en la AR; interpretándose su aumento como un indicador de disfunción endotelial correlacionado con la PCR. En nuestra serie, no existieron diferencias en la proporción de casos con disfunción renal silente. En la interpretación de estos datos se debe tener en cuenta el mayor número de individuos con diabetes e hipertensión arterial en los controles.

En resumen, en nuestro estudio los controles presentaban una frecuencia significativamente mayor de obesidad y dislipemia; así como una tendencia a existir más hipertensos entre ellos. Cuando se estimó, el *riesgo coronario global* a los 10 años por la ecuación de Framingham, no mostró diferencias entre ambos grupos, pero existieron también más casos con riesgo elevado (>20%) en los controles.

Los parámetros inflamatorios evaluados (VSG, fibrinógeno, PCR ultrasensible y haptoglobina), fueron significativamente mayores en los pacientes con AR. En los últimos años el *fibrinógeno* es considerado como un importante predictor de enfermedad vascular<sup>(126)</sup>; por lo que también ha sido estudiado en pacientes con AR. Así, se ha observado un estado procoagulante en esta enfermedad, incluso en pacientes con buen control, principalmente asociado a elevación parámetros inflamatorios<sup>(77-79)</sup>; a pesar que en el conjunto del grupo no se encontraron diferencias significativas. En este hecho, probablemente ha influido el emparejamiento entre ambos grupos por edad y sexo.

Finalmente, es importante destacar que los dos factores de riesgo vascular emergentes evaluados en nuestro estudio, es decir la homocisteína y el NTproBNP, presentaron mayor niveles de forma significativa en los pacientes con AR. Como se hará mención posteriormente, el NTproBNP tuvo importante relación con las alteraciones ECG; y por otro lado, la homocisteína ha sido estudiada en la AR<sup>(107)</sup> debido a su relación con el tratamiento con metotrexate, obteniendo los mismos resultados que nosotros, pero en nuestro caso no se la ha relacionado con enfermedad vascular.

## 6.3.- Frecuencia de enfermedad vascular subclínica

### 6.3.1.- Enfermedad vascular subclínica periférica

Existen estudios que han analizado la enfermedad vascular subclínica en el territorio periférico, coronario y carotídeo en pacientes con AR<sup>(215)</sup>; pero nuestro trabajo es el primero que utiliza la cuantificación de calcio coronario por TAC, además del electrocardiograma, en el estudio subclínico coronario.

En la evaluación de la enfermedad arterial periférica (EAP) subclínica, como ya se ha mencionado en la introducción y en el apartado de métodos, se ha utilizado el Índice tobillo-brazo (ITB). Ha demostrado ser un importante predictor de enfermedad vascular en otros territorios, de tal forma que un ITB bajo ( $<0,9$ ) se asocia a mayor mortalidad por cardiopatía isquémica, y en menor medida por enfermedad cerebrovascular<sup>(184-187)</sup>. Por tanto, está bien establecido su uso para la detección de EAP en la población general<sup>(178)</sup>, por lo que también ha sido utilizada en varios estudios en la AR.

En nuestra serie el ITB medio para ambas piernas y el ITB menor entre ambas piernas, adquirieron valores significativamente menores en pacientes con AR con respecto al grupo control. Además, el número de pacientes con un ITB bajo fue mayor también en AR, aunque no de forma significativa. En los estudios realizados en AR, no sólo se evalúa la presencia de un ITB bajo, sino también el grado de incompresibilidad arterial, definido como un valor de ITB  $>1,3$  ó  $1,4$ . En nuestra muestra, la proporción de incompresibilidad arterial en ambos grupos fue muy escasa y no valorable.

Como el ITB es muy dependiente de los factores de riesgo vascular clásicos, principalmente la edad, la diabetes y el hábito tabáquico; la mayoría de los estudios excluyen a los individuos que los presentan.

En un estudio reciente<sup>(214)</sup> se muestra que los pacientes con AR sin factores de riesgo vascular conocidos, presentaban de forma significativa un ITB  $<0,9$  y  $>1,3$ , en comparación con controles sanos. En el estudio por subgrupos, se muestra que los pacientes con AR que presentaban estos valores, también tenían valores de glucemia definitorios de diabetes en mayor proporción. Otro estudio<sup>(215)</sup>, que combina los tres territorios confirma esta disminución del ITB en pacientes con AR sin factores de riesgo vascular previos conocidos. Por tanto, en nuestro estudio, en el que no se excluyó a ningún paciente por presentar factores de riesgo vascular clásicos; se confirmó la tendencia de la mayor presencia de arteriopatía periférica en los pacientes con AR, como ya mostraban estudios previos.

### 6.3.2.- *Enfermedad vascular subclínica carotídea*

Por otro lado, el territorio más estudiado en pacientes con AR es el carotídeo; probablemente por la escasa dificultad técnica, la accesibilidad y coste que representa la ecografía carotídea. La información que aporta es la medición del grosor íntima-media (GIM), que es considerado como un parámetro indicador de una lesión precoz ateromatosa. Así, se ha utilizado en estudios de enfermedad subclínica en la población general<sup>(192)</sup> y es considerado un factor de riesgo independiente de la incidencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular. Además del GIM, la ecografía permite cuantificar la presencia de placas de ateroma, considerándose un equivalente de alto riesgo la detección de placas que ocluyen >25% del lumen del vaso carotídeo.

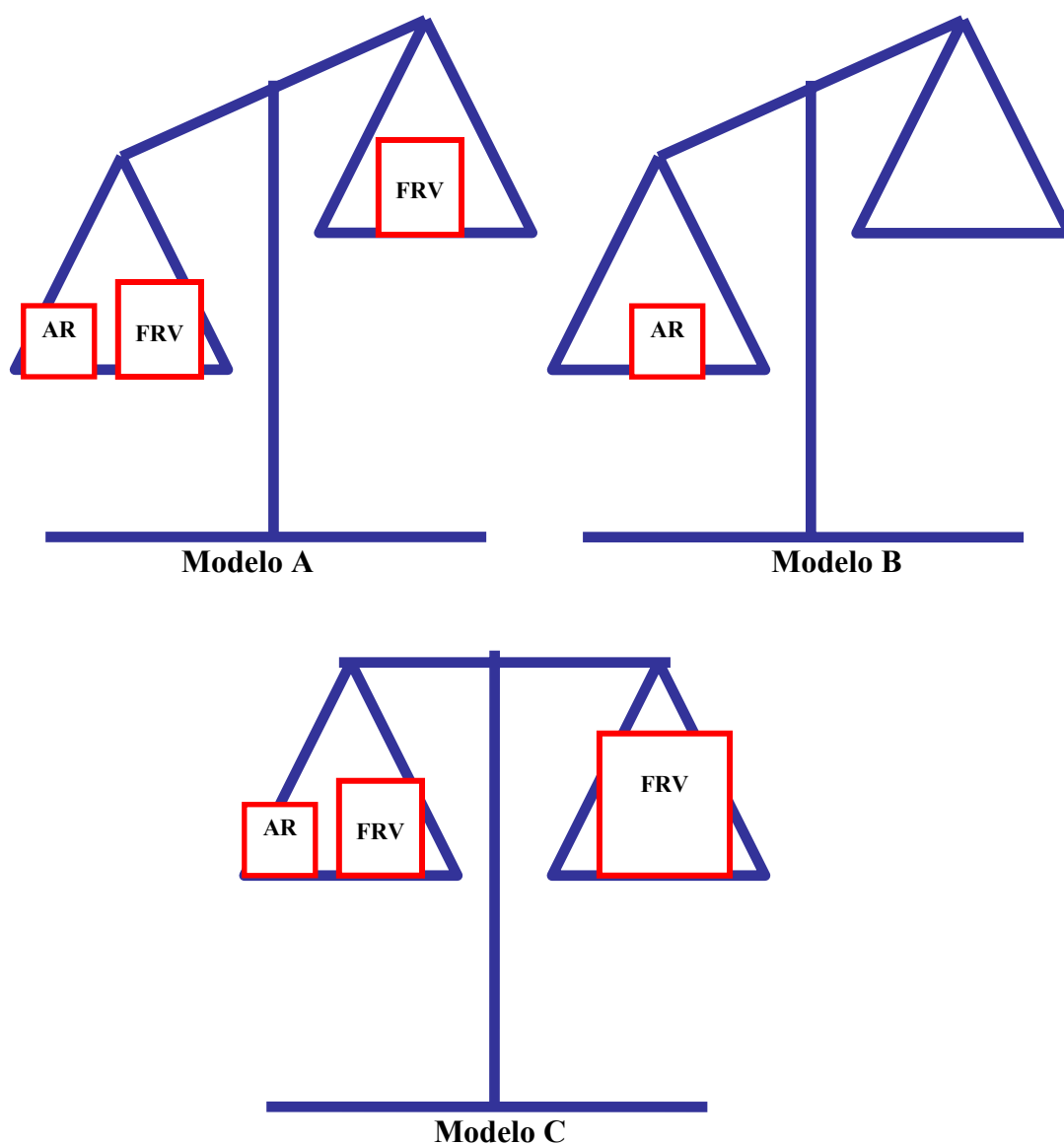
En nuestro estudio, los valores de GIM medio y máximo (ver apartado de pacientes y métodos) son semejantes en ambos grupos y a pesar que la mayoría de los individuos de ambos grupos tienen valores de GIM medio indicativos de enfermedad vascular (65,8% en los controles y 61,6% en los AR); no existen diferencias significativas entre ambos. En relación con la presencia de placas de ateroma, es mayor la proporción de individuos del grupo control con más puntuación ecográfica y grado de la placa y con al menos una placa; teniendo este hecho una tendencia cercana a la significación estadística con respecto a los pacientes con AR. El número de placas, en cambio, fue similar.

Al analizar los diferentes estudios, destaca la importancia de la presencia de factores de riesgo vascular conocidos en el momento del estudio. Así, en aquellos estudios que los excluyen<sup>(215, 224-226)</sup> (ver modelo B de la figura 1) el GIM y la presencia de placas de ateroma son significativamente mayores en pacientes con AR y como posteriormente se analizará, se relacionan mayoritariamente con el tiempo de evolución de la enfermedad; por lo que fundamentan la idea de que la AR puede considerarse como un estado de riesgo vascular por sí misma. Otro estudio<sup>(227)</sup>, realizado en pacientes con AR, LES y controles sanos los pacientes con placas de ateroma eran mayores en el grupo con enfermedad autoinmune de forma significativa y se relacionaba con parámetros inflamatorios como la PCR y la IL-6; a pesar que los controles presentaban significativamente más factores de riesgo vascular.

En cambio, cuando se incluyen a individuos con factores de riesgo conocidos (ver modelo A de la figura 1), la influencia vascular de la enfermedad reumatológica se diluye y no se encuentran diferencias. Así, varios estudios<sup>(228,230,231)</sup>, presentaban placas de ateroma en mayor proporción en los pacientes con AR pero tenían más edad, dislipemia, diabetes y obesidad. A su vez, en otros dos estudios<sup>(228,229)</sup>, la presencia de placas de ateroma y el aumento del GIM se relacionaron con valores de parámetros inflamatorios más elevados pero tenían mayor relación con los factores de riesgo vascular que con la AR.



En nuestra serie, el incluir pacientes no seleccionados en función de la presencia de factores de riesgo vascular (ver modelo C de la figura 1) y además existir un mayor peso de los mismos entre los controles- como fue el caso de la obesidad y la dislipemia-, da lugar a que no se muestre mayor enfermedad carotídea subclínica en la AR, y que, probablemente los factores de riesgo vascular establecidos hayan tenido un papel más importante en este territorio que la propia enfermedad reumatológica; a diferencia de lo que sucedía en el territorio periférico. Otra razón por la que no existían diferencias entre ambos grupos, puede estar en relación con el tiempo de evolución de la AR como se indicará en el apartado 6.6.1. en nuestra serie, ya que la mayoría de los pacientes tenían menos de 10 años de evolución de la enfermedad (mediana de 7,81 años); mientras que en los estudios en los que existía enfermedad subclínica carotídea de forma significativa en la AR, los pacientes presentaban una enfermedad de más de 15 años de evolución.



**Fig 1.** Estudios con ecografía carotídea en pacientes con AR. Modelo A: incluyen pacientes con AR y factores de riesgo vascular (FRV) conocidos; modelo B: sólo incluyen pacientes con AR sin FRV conocidos y modelo C: nuestro estudio; igual que el modelo A pero la enfermedad subclínica carotídea no muestra diferencias entre ambos grupos; por el posible mayor peso de los FRV clásicos entre los controles.

### **6.3.3.- Enfermedad vascular subclínica coronaria**

#### **6.3.3.1.- Cuantificación de calcio coronario por TAC**

Como se ha mencionado anteriormente, este estudio es destacable porque combina la evaluación de la enfermedad vascular subclínica en los tres territorios utilizando la cuantificación del calcio coronario por TAC además del ECG (ya realizado en otros estudios). Aún así, hay varios estudios que ya han utilizado esta técnica en pacientes con LES; ya que está considerada, tanto en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica como en la población general, por tener una alta capacidad predictiva de enfermedad coronaria. Se ha utilizado tanto la cuantificación de calcio coronario por superficie (score de Agatston) como por volumen (ver apartado de pacientes y métodos).

En nuestra muestra, en la mayoría de los pacientes de ambos grupos no se detectó calcificación coronaria ni por superficie ni por volumen, no existiendo diferencias significativas cuando sí se detectaron. En cambio, al analizar la proporción de pacientes con cuantificación de calcio coronario por volumen y superficie indicativa de riesgo elevado (score >100 para ambos); es mayor en los pacientes con AR (17,8% para el calcio por superficie y 19,2% por volumen).

Sólo hay un estudio realizado en pacientes con AR con cuantificación coronaria<sup>(234)</sup>, en el que divide a la población en AR establecida (>10 años de evolución), AR de reciente diagnóstico (<5 años de evolución) y grupo control. Se observó que la prevalencia de calcificación coronaria y la presencia de un score de Agatston patológico (definido como >109) era mayor en pacientes con AR establecida.

Por tanto, se deduce de este estudio, que el tiempo de evolución es el principal parámetro de la AR que se relaciona con la calcificación coronaria. Como ya se ha mencionado anteriormente, la mayoría de los pacientes de nuestra muestra tienen un tiempo de evolución menor a 10 años y ésta puede ser una de las razones de la ausencia de diferencias significativas. En cambio, a pesar de un menor tiempo de evolución y de presentar menor carga de factores vasculares, nuestros pacientes con AR, tienen una tendencia a tener mayor calcificación indicativa de riesgo elevado que los controles. Así, este subgrupo formado por 14 pacientes presentó un tiempo de evolución de la enfermedad medio de 13,15 años.

En el estudio referido, al comparar entre pacientes con AR, los que tenían la enfermedad con un tiempo de evolución > 10 años presentaban más edad y criterios de HTA que los otros dos grupos de forma significativa. Por tanto, igual que sucedía a nivel carotídeo, los factores de riesgo vascular pueden tener un papel fundamental frente al llevado a cabo por la enfermedad reumatológica. Este hecho, se muestra en el estudio realizado en LES<sup>(233)</sup>, en el que la calcificación por superficie era mayor que en los controles, pero de forma significativa tenían mayor hábito tabáquico, mayor HTA y

mayores niveles de LDL colesterol; mientras que el tiempo de evolución de la enfermedad no tuvo relevancia.

### 6.3.3.2.- Alteraciones electrocardiográficas

El estudio de la afectación cardíaca se ha completado con el análisis electrocardiográfico. Así, se evaluó la presencia de arritmias, de hipertrofia ventricular, la presencia de onda Q patológica representativa de infarto no conocido y la presencia de bloqueos aurículo ventriculares (PR alargado) y de rama. La proporción de pacientes con infarto no conocido, bloqueo aurícula ventricular y de rama fue mayor en la AR, sin significación estadística. En cambio, de forma significativa, la mediana del intervalo QT corregido a la frecuencia cardíaca (QTc) y la proporción de pacientes con intervalo QT alargado ( $\geq 0,45$ sg), fue mayor en el grupo con AR.

El aumento del intervalo QT, está bien establecido como marcador de riesgo de muerte súbita. Hay varios estudios que lo han descrito en la AR, aunque su patogenia no es bien conocida; postulándose como secundario a la presencia de nódulos reumatoideos en el haz de conducción o a fenómenos de vasculitis coronaria. La mayoría de los estudios<sup>(235,236)</sup> han mostrado una dispersión del QT (QTd)-definido como la diferencia entre el QT máximo y el mínimo- y un intervalo del QT corregido a la frecuencia cardíaca, mayor en los pacientes con AR en comparación con controles sin cardiopatía previa, de forma significativa. La variable más relacionada en los pacientes con AR con estas alteraciones electrocardiográficas es el tiempo de evolución de la enfermedad. En nuestra serie, no se encontró ninguna característica de la enfermedad que se relacionase de forma significativa con estas alteraciones electrocardiográficas.

Tampoco encontramos diferencias en cuanto a la presencia de arritmias o alteraciones en la conducción AV, como se ha mencionado anteriormente. En este sentido, hay un estudio con Holter electrocardiográfico de 24 horas, que muestra complejos prematuros ventriculares<sup>(235)</sup> aunque en otro estudio no hallaron estas diferencias<sup>(237)</sup>.

Si se consideran el conjunto de alteraciones electrocardiográficas, se observa en nuestra muestra, que un 42,5% de los pacientes con AR, presentaron alguna alteración electrocardiográfica, frente al 24,7% del grupo control.

#### **6.4.- Grado de correlación y concordancia entre las diferentes técnicas vasculares**

Se realizó un análisis de correlación y concordancia entre las diferentes técnicas de detección vascular para la elección de la variable más adecuada, entre las aportadas por cada técnica, en el análisis posterior de los determinantes de enfermedad vascular subclínica y su presencia en los pacientes con AR.

En primer lugar se correlacionó el ITB medio y el ITB menor con el GIM medio y máximo, así como con los valores del logaritmo del calcio coronario por superficie y volumen. En nuestro estudio, ambas variables mostraron una relación inversa significativa tanto con el logaritmo de calcio por volumen como por el de superficie; pero fue ligeramente más intensa con el ITB menor ( $r=-0,37$  con el de superficie y  $-0,41$  con el de volumen) que con el ITB medio ( $r=-0,31$  con el de superficie y  $-0,36$  con el de volumen). Por otro lado, tanto el ITB medio como menor no tuvieron ninguna relación con el GIM medio, mientras ambos presentaron una relación inversa muy débil pero con tendencia a la significación con el GIM máximo.

También se analizó el grado de correlación del GIM medio y máximo con los valores del calcio coronario por superficie y volumen. Destaca la buena relación de las dos variables del GIM con los valores del calcio coronario; con intensa significación estadística en todos los casos. La correlación más intensa fue entre el GIM medio y el calcio coronario por volumen ( $r=0,64$ ).

Además del análisis de correlación, se realizó otro de concordancia, tanto a nivel individual como grupal. Se utilizaron aquellos valores de cada variable que se consideraban indicativos de enfermedad vascular (ITB  $<0,9$ ; GIM medio y máximo altos y los valores de calcio por volumen y superficie  $>100$ ).

En el análisis de concordancia a nivel grupal, destaca el hecho que la proporción de individuos con ITB bajo ( $<0,9$ ) es mayor en los que también presentan GIM medio alto que los que presentan GIM máximo alto. A su vez, con respecto al calcio coronario, la proporción de individuos con ITB bajo y valores altos de calcio coronario es la misma tanto para el de volumen como el de superficie. Por otro lado, la proporción de individuos con GIM medio o máximo altos y que además presentan valores altos de calcio coronario, es mayor en aquellos con GIM máximo alto; y en ambos casos, la proporción es mayor con el calcio coronario por volumen.

En el análisis grupal descrito, destaca que la proporción de individuos con valores patológicos de una variable y que además presenten valores patológicos de otra; es mayor que la proporción de aquellos con variables normales de una variable y patológicos de otra; siendo estas diferencias intensamente significativas en todos los casos. En cambio, al realizar el análisis individual, de forma significativa existió mala concordancia tanto del ITB bajo como del GIM medio alto con los valores patológicos

del resto de técnicas. Sólo el GIM máximo alto mostró una concordancia regular y significativa con el calcio coronario tanto de superficie alto ( $\kappa=0,44$ ); como de volumen alto ( $\kappa=0,46$ ).

Estas diferencias entre el análisis grupal y el individual pueden estar en relación conque sólo 6 individuos presentaron un ITB bajo, por lo que el análisis individual es poco valorable. Por otro lado, aunque la proporción de individuos con GIM medio alto fue mayor que los que presentaban GIM máximo alto, éste tuvo mayor concordancia a nivel individual porque el número de individuos con GIM máximo alto y calcio coronario alto fue proporcionalmente mayor

Tras este análisis de correlación y concordancias, se escogieron el ITB menor, el GIM medio y el calcio coronario por volumen como variables para el análisis de los determinantes de enfermedad vascular subclínica y su presencia en los pacientes con AR. Así, se eligió el ITB menor frente al medio, en primer lugar por ser el más utilizado en la literatura médica, tanto en estudios poblacionales<sup>(178)</sup> como en la AR<sup>(215)</sup>, y por otro lado, el ITB menor presentó mayor correlación tanto con el calcio coronario por superficie como por volumen. Con respecto al GIM, se escogió el GIM medio, por ser también el más utilizado en los estudios poblacionales<sup>(192)</sup> y en los realizados en AR<sup>(224-227)</sup>; además en nuestra serie, el GIM medio, también presentó una relación más intensa que el máximo con el calcio coronario por superficie y volumen.

Por otro lado, así como en la literatura médica está bien establecido la utilización tanto del ITB menor como del GIM medio, con respecto a la cuantificación de calcio, no está bien definido. En los estudios realizados en LES<sup>(232,233)</sup> y en el realizado en AR<sup>(222)</sup> se utilizó el score de Agatston<sup>(208)</sup> o cuantificación por superficie. En cambio, se está comenzando a utilizar en estudios de cardiopatía isquémica, la cuantificación por volumen descrita por Callister<sup>(243)</sup> ya que permite una mayor reproducibilidad de los resultados con respecto al de superficie. En nuestro estudio, hemos utilizado la cuantificación de calcio coronario por volumen al presentar una relación más intensa que el de superficie, con el ITB menor y el GIM medio. Además mostró mayor concordancia grupal e individual con el GIM medio y máximo altos; que la presentada por el calcio por superficie.

Finalmente, como ya se ha mencionado en el apartado 6.3.3.2, la proporción de pacientes con AR en nuestra serie que presentaron aumento del QT corregido por la frecuencia cardíaca, intervalo QT largo y la presencia de cualquier alteración electrocardiográfica; fue significativamente mayor que en los controles. Tras la evaluación de estos datos, se realizó un análisis de concordancia entre estos hallazgos en el ECG y los valores de la cuantificación de calcio coronario. Así, se observó una importante concordancia a nivel grupal, ya que entre los individuos que mostraron hallazgos electrocardiográficos de IAM antiguo; la proporción que también tenía un valor de calcio coronario alto, tanto por superficie como por volumen; fue significativamente mayor que aquellos que presentaron valores de calcio normales. En cambio, no existió concordancia a nivel individual; probablemente porque el número

total de individuos que tenían IAM antiguo fue muy escaso. No hay estudios en la literatura médica que hayan analizado los hallazgos electrocardiográficos con la cuantificación de calcio coronario.

### **6.5.- Factores de riesgo vascular clásicos como determinantes de enfermedad vascular subclínica en ambos grupos**

La edad es el factor de riesgo vascular clásico que más influye de forma significativa, en los diferentes estudios que analizan la relación entre enfermedad vascular subclínica y AR. Además, su importancia está presente en los tres territorios vasculares analizados. Así, con respecto a la EAP subclínica está bien establecido en estudios poblacionales<sup>(178)</sup> y en la AR<sup>(144,214,215)</sup> que es muy dependiente de la edad. A nivel carotídeo, el aumento del GIM y la presencia de placas de ateroma también se han relacionado con la edad, en la mayoría de los estudios<sup>(224,228-231)</sup>; independientemente si los individuos con antecedentes de factores de riesgo vascular conocidos eran incluidos o no. Además, a nivel coronario, la cuantificación de calcio se ha relacionado de forma significativa con la edad tanto en pacientes con AR<sup>(234)</sup>, como en el LES<sup>(233)</sup>.

En nuestra serie la edad se ha relacionado de forma estadísticamente significativa, con la presencia de enfermedad vascular subclínica en los tres territorios en ambos grupos. Esta relación fue más intensa a nivel carotídeo ( $r=0,60$  con el GIM); siendo menos intensa a nivel coronario ( $r=0,37$  para la cuantificación de calcio por volumen) y periférico ( $r=-0,22$  con el ITB).

Aunque el ser varón está establecido como un factor de riesgo vascular, el sexo no se relaciona en los estudios poblacionales con mayor enfermedad vascular subclínica ya que están realizados con individuos con edades en las cuales el riesgo vascular se iguala en ambos sexos. En los estudios realizados en la AR, así como la edad tiene una clara relación significativa con la enfermedad vascular como se ha comentado anteriormente, el sexo no lo presenta; probablemente porque la mayoría de los estudios están realizados en pacientes con una edad media entre los 52 y 60 años. En nuestra muestra las mujeres presentaron una prevalencia mayor de enfermedad vascular periférica subclínica que los varones, de forma significativa. Esta tendencia se cumple a nivel coronario y carotídeo; ya que aunque en ambos la media del GIM y del calcio por volumen fue mayor en varones con tendencia a la significación, la proporción de mujeres con GIM medio y con calcio por volumen patológico (definidos como alto; ver apartado de pacientes y métodos) fue mayor. En el caso de los valores del GIM medio patológico, esta diferencia fue significativa.

Estas diferencias establecidas en nuestra serie, pueden estar en relación con la equiparación del riesgo vascular de ambos sexos debido a la edad de los pacientes; como sucede en la mayoría de los estudios. También pueden estar en relación con la mayor proporción de mujeres que de varones en la mayoría de los estudios, pero, al igual que en nuestra muestra, es el reflejo de la distribución real en la AR a nivel poblacional.

Para acabar de analizar los factores de riesgo no modificables, en nuestra serie no existieron diferencias entre ambos grupos en cuanto la presencia de antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular (ECV). Era de esperar que no

hubiera diferencias ya que está bien establecido que los antecedentes familiares de ECV es un factor de riesgo independiente de mayor mortalidad tanto en la población general como en la AR. Aún así, como ya se ha mencionado en la introducción, destaca un estudio realizado en Suecia<sup>(25)</sup> con 10.805 pacientes con AR seguidos durante 10 años. Se observó que aquellos que tenían antecedentes familiares de ECV presentaban una tasa de mortalidad estandarizada (TMS) de enfermedad isquémica coronaria del 2,9%, frente a un 1,75 en los que no tenían este antecedente; esto representó un incremento de mortalidad coronaria del 70%.

Con respecto a los factores de riesgo vascular modificables, en nuestra muestra, han tenido influencia significativa en la enfermedad carotídea subclínica, sin presentar importancia en los otros dos territorios. La dislipemia ha sido el más relacionado. Así, como se ha comentado anteriormente, los controles presentaban significativamente mayor proporción de individuos con dislipemia ya conocida, y de mayor severidad por el aumento significativo en este grupo de la utilización de estatinas para su tratamiento. Por tanto, destaca el hecho de que hasta el 70,6% de los individuos con dislipemia de toda la muestra y un 82,6% de los que estaban en tratamiento con estatinas, presentaban un GIM medio patológico. A su vez, en pacientes con dislipemia de mayor severidad, es decir, en tratamiento con estatinas, el 100% tenían un ITB  $<0,9$ . Por otro lado, los diferentes parámetros dislipémicos, no tuvieron ninguna relación con la enfermedad vascular subclínica en ningún territorio, salvo los niveles de apoB, que presentaron una relación débil pero significativa con el GIM medio y el calcio coronario por volumen; al igual que el índice aterogénico y los niveles de HDL colesterol con el GIM medio.

Como se ha mencionado anteriormente, la enfermedad vascular subclínica carotídea ha sido la más relacionada con los factores de riesgo vascular clásicos en nuestra muestra. Así, la proporción de pacientes hipertensos con GIM medio patológico es estadísticamente mayor que en los no hipertensos, y al igual que en la dislipemia, aquellos pacientes en tratamiento antihipertensivo, presentaron una mayor relación con el GIM medio y el calcio coronario por volumen patológicos. Además los niveles de presión arterial sistólica, también se relacionaron con el GIM medio, aunque de forma débil pero significativa,

Por otro lado, a pesar que el IMC era significativamente mayor en los controles, al evaluar la muestra en conjunto, sólo presentaba una relación significativa pero débil con el GIM medio, al igual que el perímetro cintura; no teniendo ninguna influencia a nivel coronario ni periférico. Esta baja influencia de la obesidad en los controles respecto a los pacientes con AR, sobre la enfermedad vascular subclínica; puede estar en relación con el hecho que la obesidad dependía en mayor medida del sexo que de pertenecer a un grupo u otro. A su vez, con respecto al hábito tabáquico, sólo la exposición acumulada, medida en el número de paquetes por año, tuvo una relación significativa débil-moderada con el GIM medio, pero al igual que sucedía con el IMC y el PC; no tuvo relación en los otros dos territorios.

Aunque el análisis de la diabetes es poco valorable ya que sólo cinco pacientes la presentaban, en nuestra serie destaca la importancia de su influencia como factor de riesgo vascular sobre la enfermedad arteriosclerótica subclínica. Así, cuatro de los cinco



pacientes con diabetes presentaban un GIM medio patológico; y, por otro lado, el tiempo de evolución de la misma se relacionaba de forma intensa con enfermedad vascular subclínica no sólo a nivel carotídeo, sino también a nivel coronario y periférico. En contraposición, los parámetros de función renal tuvieron ninguna relación con la enfermedad vascular subclínica.

Es importante destacar la menor influencia de la esperada de los factores de riesgo vascular clásicos sobre la enfermedad vascular subclínica en nuestra serie. Este hecho puede estar en relación con el propio diseño del estudio, al emparejar por edad y sexo; así como el tener a individuos con una edad media en la que, al igual que en la población general, todavía no se refleja la acción vascular de los diferentes factores de riesgo. Pero probablemente lo que más haya influido sea el escaso número de individuos que presentan cada factor de riesgo vascular, siendo la diabetes el caso más extremo con cinco pacientes. Por otro lado, destaca el hecho que en nuestra serie, el territorio más influenciado por estos factores haya sido el carotídeo, que a su vez, fue en el que menos importancia tuvo la AR. Como se ha comentado anteriormente, esto sucede en aquellos estudios con ecografía carotídea en AR que incluyen a individuos con antecedentes previos de riesgo vascular; en los que el GIM está más relacionado por ellos <sup>(229-231)</sup>. Por tanto, probablemente el territorio cerebrovascular sea donde más se refleje la influencia de los factores de riesgo clásicos en la enfermedad vascular subclínica, con respecto al territorio coronario y periférico y, a su vez, dificulte el análisis del papel que pueda jugar la AR a este nivel.

Por otro lado, con respecto a los parámetros inflamatorios, no hubo relación de ninguno de ellos con enfermedad vascular subclínica en ningún territorio; en cambio, como ya se ha comentado, la relación entre factores de riesgo vascular e inflamación está plenamente establecida; incluso en estudios con pacientes con AR <sup>(204,205)</sup>.

Una mención especial merecen los hallazgos que hemos obtenido de la determinación de NTproBNP con respecto a su relación con las diferentes técnicas vasculares. Presenta una relación débil pero significativa con la arteriopatía periférica, pero sobre todo destaca su relación moderada y con tendencia a la significación con el calcio coronario. Como ya se ha mencionado en la introducción este péptido ha demostrado en análisis preliminares <sup>(136)</sup> que en un futuro es posible su utilidad en la enfermedad coronaria debido a su capacidad de predecir a corto y largo plazo la mortalidad. A su vez, en estudios poblacionales de screening todos los péptidos natriuréticos, han demostrado, junto al alargamiento del QT y a cualquier alteración electrocardiográfica, ser un predictor de disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática. Esta característica se ha mostrado también en nuestro estudio, de tal forma que en el subgrupo de pacientes a los que se les determinó el NTproBNP, aquellos con valores más elevados presentaron significativamente cualquier alteración ECG, así como un alargamiento del QT con tendencia a la significación. Estos resultados son semejantes al estudio realizado con 26 pacientes con AR sin enfermedad cardíaca conocida <sup>(137)</sup>. En nuestro análisis no hubo relación entre el NTproBNP y el hallazgo en el ECG de IAM antiguo.

## 6.6.- Factores relacionados con la AR.

### 6.6.1.- Variables clínicas y parámetros analíticos

Al igual que lo demostrado en los diferentes estudios, el tiempo de evolución de la enfermedad fue la característica de la AR más relacionada con la enfermedad vascular subclínica. Así, se relacionaba de forma significativa pero débil con el grado y la puntuación ecográfica de la placa, así como el calcio coronario por volumen. Como ya se ha mencionado anteriormente, el tiempo de evolución de la AR se relaciona con la enfermedad vascular subclínica en la mayoría de los estudios, independientemente si se incluyeron o no a pacientes con factores de riesgo vascular conocidos. En nuestra serie, se demuestra esta relación, aunque con menor intensidad de la esperada; probablemente por la mayor influencia de otros factores de riesgo, principalmente la edad; como sucede en varios estudios<sup>(224-226,230,231)</sup>. Así, se realizó un análisis multivariante que mostraba que la alteración tanto de las placas de ateroma como del calcio por volumen dependía en mayor medida de la edad que del tiempo de evolución de la enfermedad. Por otro lado, la mayoría de los pacientes tenían menos de 10 años de evolución de la enfermedad (mediana de 7,81 años); mientras que en los estudios en los que existía enfermedad subclínica carotídea de forma significativa en la AR, los pacientes presentaban una enfermedad de más de 15 años de evolución.

Por otro lado, tiene importancia que en nuestra serie ni el DAS 28 ni la presencia de manifestaciones extraarticulares tuvieron relación alguna con enfermedad vascular subclínica en ningún territorio. En cambio, al ser ambos marcadores del grado de severidad de la enfermedad; se ha establecido su relación con afectación vascular en estos pacientes, en varios estudios<sup>(224,225)</sup>. Probablemente no se haya encontrado ninguna relación, porque nuestros pacientes tenían en su mayoría un intenso tratamiento para el control de la enfermedad, lo que favorecía una moderada actividad de la misma en el momento del estudio. Por otro lado, las manifestaciones extraarticulares se daban en una baja proporción en los pacientes de nuestra serie, por lo que no es valorable la ausencia de relación de éstas con la enfermedad vascular.

Finalmente destaca la ausencia de relación de los parámetros inflamatorios en los pacientes con AR con enfermedad vascular subclínica a ningún nivel; a pesar que significativamente son mayores que en los controles. Hay estudios, como ya se ha comentado, que sí demuestran esta relación<sup>(224)</sup>, por lo que actualmente está establecido que el principal mecanismo de afectación vascular en estos pacientes es el inflamatorio. En nuestra serie, la ausencia de esta relación probablemente sea debida a una menor proporción, de factores de riesgo vascular en los pacientes con AR. Como se ha mencionado anteriormente, con respecto a los controles, en los estudios que sí incluyen aquellos que presentan antecedentes de factores de riesgo vascular conocidos, los parámetros inflamatorios se relacionan más con éstos que con AR<sup>(228,229)</sup>.

### 6.6.2.- Influencia de los fármacos

Los fármacos que más relación tuvieron en nuestra serie con la enfermedad vascular subclínica en los pacientes con AR fueron los *esteroides*. La duración del tratamiento con esteroides y las dosis utilizadas tuvieron una relación débil pero significativa con el calcio coronario por volumen y con el ITB menor respectivamente; mientras que la frecuencia con la que se tomaron no tuvo ninguna relación.

Teóricamente, los esteroides deberían predisponer a la arteriosclerosis debido a su efecto hiperglucemiante, al aumento que producen de la tensión arterial y a que favorecen la presencia de un perfil lipídico proaterogénico. En cambio, hay estudios que demuestran sus efectos paradójicamente beneficiosos sobre el perfil lipídico<sup>(141)</sup> o sobre la mejoría de la resistencia a la insulina aumentando su sensibilidad periférica<sup>(142,143)</sup> en los pacientes con AR, y que se atribuyen a su efecto antiinflamatorio.

Por otro lado, hay estudios que muestran una mayor enfermedad vascular subclínica en aquellos pacientes con AR en tratamiento con esteroides, frente a los que no los toman; en los tres territorios vasculares. Así, en un estudio reciente<sup>(144)</sup> en pacientes con AR, sin comparación con grupo control, se observó que aquellos pacientes que estaban en tratamiento con dosis elevadas de esteroides, presentaban en una proporción significativamente mayor, más placas de ateroma y mayor incompresibilidad arterial (ITB>1,3). En otro estudio<sup>(229)</sup>, también muestran mayor presencia de placas de ateroma en aquellos pacientes con mayor dosis acumulada de esteroides.

También se ha evaluado el efecto de estos fármacos a nivel cardíaco. En el estudio mencionado anteriormente<sup>(215)</sup>, se relacionaba el grado de dispersión del QT con la toma de esteroides durante más de 6 meses. A su vez, el score de calcio por superficie, fue mayor en aquellos pacientes con AR en tratamiento con dosis de esteroides >8mg/día. Por tanto, la toma de esteroides en la AR, debe interpretarse como un indicador de severidad y de actividad de la enfermedad por lo que su efecto a nivel vascular no debe interpretarse como derivado del propio fármaco. En nuestra serie, se muestra una tendencia de la influencia de los esteroides a nivel vascular coronario y periférico, dosis dependiente y tiempo dependiente, al igual que se establece en la literatura médica; mientras que no se encontraron estos hallazgos a nivel carotídeo.

Los fármacos analgésicos comunes y los AINE's no tuvieron ninguna relación con la enfermedad vascular subclínica a pesar de la proporción de pacientes con AR que los tomaba en nuestra serie. Como es lógico, en los diferentes estudios realizados, a diferencia de lo que sucede con los esteroides, no se ha encontrado que la utilización de AINE's tenga relación con una mayor afectación vascular, debido a su efecto antiagregante plaquetario, formando parte del tratamiento habitual en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular establecida.

Con respecto al tratamiento con *metotrexate*, sólo se relacionaba la duración del tratamiento, de forma débil pero significativa con el ITB menor y con el calcio

coronario por volumen. En relación con el ITB menor, se realizó un análisis multivariante, en el que se mostró que éste dependía de la duración del tratamiento con metotrexate en mayor medida que la edad, con una intensa tendencia a la significación estadística; en cambio el calcio coronario por volumen dependía en mayor medida de la edad.

Así como los esteroides se han relacionado con la afectación vascular subclínica, la utilización del metotrexate, sólo se ha demostrado significativamente relacionada con un mayor score de Agatston<sup>(234)</sup>; en cambio, no se ha observado a nivel carotídeo<sup>(225,227)</sup> ni periférico<sup>(214)</sup>. Al igual que en nuestra serie, en estos estudios la duración del tratamiento con metotrexate fue la característica de este fármaco más relacionada con la enfermedad vascular subclínica; de tal forma que representa un indicador de severidad y de mayor evolución de la AR. A su vez, el tratamiento con el resto de FAME no tuvo relación con la enfermedad vascular subclínica, al igual que muestran los estudios que lo han analizado<sup>(215,227,233)</sup>.

Finalmente, ni la duración del tratamiento con fármacos *antiTNF $\alpha$*  ni el tipo de fármaco tuvieron relación con afectación vascular subclínica. En la literatura hay un estudio<sup>(227)</sup> que relaciona el tratamiento con antiTNF $\alpha$  con la presencia de placas de ateroma a nivel carotídeo; pero no hay estudios que lo hayan analizado a nivel periférico ni coronario.

## **CONCLUSIONES**

1. La elevada morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con AR puede estar explicada por otros factores, además del desarrollo acelerado de la ateromatosis subclínica.
2. La presencia de factores de riesgo clásicos pueden diluir o igualar la contribución de los mecanismos inflamatorios propios de la AR en el desarrollo de la enfermedad vascular.
3. En los pacientes con AR, al igual que en la población general, la edad es el principal determinante de la afectación vascular. De hecho, puede justificar el aparente efecto de la duración de la enfermedad y del tiempo de exposición a los tratamientos antirreumáticos, como los esteroides y el metotrexate.
4. El peso relativo de los factores de riesgo clásicos, frente a los procesos inflamatorios, parece ser mayor en el territorio arterial carotídeo, que en el coronario y periférico.
5. En los pacientes con AR se observa una mayor tendencia a presentar calcificaciones coronarias respecto a la población general de igual sexo y edad. Además, es mayor entre ellos la proporción de individuos con cuantificación de calcio indicativa de alto riesgo coronario.
6. El hallazgo de calcificaciones coronarias está intensamente relacionado con la presencia de infartos silentes en el ECG. Estos últimos y otras alteraciones electrocardiográficas, como la prolongación del intervalo QT, son también más frecuentes en pacientes con AR.
7. Las alteraciones electrocardiográficas se relacionan además con niveles altos de NTproBNP.

8. En la AR se observan también valores más bajos en el índice tobillo-brazo, aunque es infrecuente el hallazgo de una arteriopatía obstructiva en miembros inferiores.
9. La falta de relación entre la actividad y los marcadores inflamatorios con la enfermedad vascular en la AR podría explicarse por la modificación de su historia natural, debido al uso generalizado de fármacos con potentes efectos antiinflamatorios.

## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Markenson JA. Worldwide trends in the socioeconomic impact and long-term prognosis of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1991; 21(Supl 1):4-12.
2. Paredes S, Masana L. Mortalidad global y por enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 2001; 13(2):70-79
3. Reilly P, Cosh J, Maddison P, Rasker J, Silman A. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 years prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis*. 1990; 49:363-369.
4. Van Doornum S, McColl I, Wicks P. Accelerated atherosclerosis: An extraarticular feature of rheumatoid arthritis?. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(4):862-73.
5. Sattar N, Mc Carey DW, Capell H. Explaining how “high grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108:2957-2963.
6. Guedes C, Dumont-Fischer D, Leichter-Nakache S, Boissier MC. Mortality in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed*. 1999; 66:492-8.
7. Pincus T, Callahan LF. Rheumatology function tests: grip strength, walking time, button test and questionnaires document and predict longterm morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1992; 19:1051-7.
8. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol*. 1986; 13: 841-5.
9. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1797-9.
10. Wolfe F, Mitchell D, Sibley J, Fries J, Bloch D, Williams C et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:481-494.
11. Wallberg-Jonsson S, Öhman M, Dahlqvist S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol*. 1997; 24:445-451.
12. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson Karla V, Ballman Sherine EG. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(3):722-32.
13. Krishnan E, Phil L, Vijaya B, Singh G. Declines in Mortality From Acute Myocardial Infarction in Successive Incidence and Birth Cohorts of Patients with Rheumatoid Arthritis . *Circulation* 2004; 110(13):1774-1779.

14. Jiménez S, Font J, Ingelmo M. Lupus eritematoso sistémico y enfermedad cardiovascular. *MedClin (Barc)* 2002; 119(18):699-706.
15. Urowitz MB, Bookman AM, Koehler BE, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976; 60:221-5.
16. Ståhl-Hallengren C, Jönsen A, Niven O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol.* 2000; 3:685-91.
17. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, García-Carrasco M, Torras A, Sisó A, et al. Cardiovascular risk factors and the long term outcome of lupus nephritis. *QJ Med.* 2001; 94:19-26.
18. Mangas A, Toro R, Cano S, Barba A. Patogenia de la arteriosclerosis. Mecanismos celulares y moleculares implicados en la aterogénesis. *Medicine* 2005; 9(38):2495-2505.
19. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Fisiopatología de la enfermedad aterotrombótica coronaria. *Clin Invest Arterioscl.* 2002; 14(5):258-71.
20. Göran K, Hansson. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2005; 352:1685-95.
21. Ross R. Atherosclerosis. An Inflammatory Disease. *N Engl Med* 1999; 340(2).115-123.
22. Padró T, Mendieta C, Badimon L . Inflamación y arteriosclerosis. *Hipertensión* 2005; 22(4):173-82.
23. Van Albada-Kuipers G, Brujn J, Westedt M, Breedveld F, Eulderink F. Coronary arteritis complicating rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:963-965.
24. Karten I. Arteritis, myocardial infarction and rheumatoid arthritis. *JAMA* 1969; 210:1717-1720.
25. Bjornadal L. Impact of parental history on patients cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Ann rheum Dis.* 2006; 65(6):741-5.
26. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation: positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985; 5:293-302.
27. Malek AM, Alper SL, Izunmo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282:2035-42.
28. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis.* 1998; 139:205-22.

29. Khera A, James A, Peshock R, Hao S, Stanek H, Murphy S. Relationship Between C-Reactive Protein and Subclinical Atherosclerosis: The Dallas Heart Study. *Circulation* 2006; 113(1):38-43.
30. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1262-75.
31. Duverger N, Kruth H, Emmanuel F, Caillaud JM, Viglietta C, Castro G, et al. Inhibition of atherosclerosis development in cholesterol-fed human apolipoprotein A-I-transgenic rabbits. *Circulation* 1996; 94:713-7.
32. Bennett MR. Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodelling and atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovasc Res.* 1999; 41:361-8.
33. Geng YJ, Henderson LE, Levesque EB, Muszynski M, Libby P. Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17:2200-8.
34. Kolodgie FD, Narula J, Haider N, Virmani R. Apoptosis in atherosclerosis. Does it contribute to plaque instability?. *Cardiol Clin.* 2001; 19:127-39.
35. Sattar N; McCarey D, Capell H, McInnes I. Explaining How "High-Grade" Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Circulation* 2003; 108(24):2957-2963.
36. Edward TH. CRP as a Mediator of Disease. *Circulation* 2004; 109(21) SupplementII: 11-14
37. Gómez Jerique JA. Inflamación, hemostasia y enfermedad coronaria. La proteína C reactiva y el dímero D como marcadores del proceso de la arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl.* 2002; 14(5):242-57.
38. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of the Rate of Increase in Early Carotid Atherosclerosis. *Circulation.* 2001; 104(1):63-67.
39. Healy H, Westhuyzen J. Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30:133-43.
40. Virchow R. Phlogose und thrombose im Gefa system. En: Virchow R, editor. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftliche Medizin.* Berlin: Meidinger Sohn, 1856: 458-63.
41. Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol .* 1999; 10:345-441.

42. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta--analyses. *BMJ* 2000; 321:199-204.
43. Blake G, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res.* 2001; 89:763-71.
44. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Forouhi NG, Elliot HL, Connell JMC. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci.* 2000; 98:531-5.
45. Molenaar ETH, Voskuyl AE, Familian A, Van Mierlo GJ, Dijkmans BAC, Hack CE. Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 997-1002.
46. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* .2000; 7: 64-9.
47. Meek RL, Urieli-Shoval S, Benditt EP. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci.* 1994; 91:3186-90.
48. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, Weyand CM. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2000; 101:2883–2888.
49. Gonzalez-Gay MA. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35(1):8-17.
50. Clancy RM, Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:1141–1151.
51. St Clair WE, Wilkinson T, Lang L, Sanders MA. Increased expression of blood mononuclear cell nitric oxide synthase type 2 in rheumatoid arthritis, *J Exp Med.* 1996; 184:1173–1178.
52. Yki-Jarkiven R. Increased inflammatory activity parallels increased basal nitric oxide production and blunted response to nitric oxide in vivo in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:630–634.
53. Van't Hof L, Hocking, PK. Nitric oxide is a mediator of apoptosis in the rheumatoid joint. *Rheumatology* 2000; 39:1004–1008.
54. Kolb H. Nitric oxide in autoimmune disease: cytotoxic or regulatory mediator?, *Immunol Today* 1998; 19:556–561.
55. Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Sanchez E. Inducible but not endothelial nitric oxide synthase polymorphism is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in northwest Spain, *Rheumatology (Oxford)* 2044;43:1182–1185.

56. Glosli H, Tronstad KJ, Wergedal H. Human TNF- $\alpha$  in transgenic mice induces differential changes in redox status and glutathione-regulating enzymes, *FASEB J*. 2002; 16:1450–1452.
57. Hermann C, Assmus B, Urbich C, Zeiher AM. Insulin-mediated stimulation of protein kinase Akt: a potent survival signaling cascade for endothelial cells, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:402–409.
58. Yoshizumi M.A, Perrella J.C. Tumor necrosis factor down regulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life, *Circ Res*. 1993; 73:205–209.
59. Bloom BJ, Miller LC, Tucker LB, et al. Soluble adhesion molecules in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999; 26 2044–2048.
60. Veale DJ, Maple C, Kirk G, et al. Soluble cell adhesion molecules–P-selectin and ICAM-1, and disease activity in patients receiving sulphasalazine for active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1998; 27:296–299.
61. Ros E, Zambón D, Gilabert R. Técnicas de diagnóstico de aterosclerosis preclínica y su utilización para mejorar la predicción de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2002; 14(4):187-97.
62. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis, *Am J Med*. 2003; 114:647–652.
63. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity, *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:31–35.
64. Grisar J. Depletion of Endothelial Progenitor Cells in the Peripheral Blood of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Circulation* 2005; 111(2):204-211.
65. Morishita Y, Sao H, Hansen JA, Martin PJ. A distinct subset of human CD4<sup>+</sup> cells with a limited alloreactive T cell receptor repertoire. *J Immunol*. 1989; 143:2783–2789.
66. Markovic-Plese S, Cortese I, Wandinger KP, McFarland HF, Marti R. CD4<sup>+</sup>CD28<sup>−</sup> costimulation-independent T cells in multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2001; 108:1185–1194.
67. Lamprecht P, Moosig F, Csernok E, Seitzer U, Schnabel A, Mueller A, Gross WL. CD28 negative T cells are enriched in granulomatous lesions the respiratory tract in Wegener's granulomatosis. *Thorax*. 2001; 56:751–757.
68. Martens PB, Goronzy JJ, Schaid D, Weyand CM. Expansion of unusual CD4<sup>+</sup> T cells in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1106–1114.

69. Namekawa T, Wagner UG, Goronzy JJ, Weyand CM. Functional subsets of CD4 T cells in rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:2108–2116.
70. Schmidt D, Martens PB, Weyand CM, Goronzy JJ. The repertoire of CD4+ CD28-T cells in rheumatoid arthritis. *Mol Med.* 1996; 2:608–618.
71. Bryl E, Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ. Down-regulation of CD28 expression by TNF-alpha. *J Immunol.* 2001; 167:3231–3238.
72. Park W, Weyand CM, Schmidt D, Goronzy JJ. Co-stimulatory pathways controlling activation and peripheral tolerance of human CD4+CD28- T cells. *Eur J Immunol.* 1997; 27:1082–1090.
73. Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM. CD4+CD7-CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. *J Clin Invest.* 1996; 97:2027–2037.
74. Schirmer M, Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ. Resistance to apoptosis and elevated expression of Bcl-2 in clonally expanded CD4+CD28- T cells from rheumatoid arthritis patients. *J Immunol* 1998; 161:1018–1025.
75. Warrington KJ, Takemura S, Goronzy JJ, Weyand CM. CD4+CD28- T cells in rheumatoid arthritis patients combine features of the innate and adaptive immune systems. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:13–20.
76. Snyder MR, Muegge LO, Offord C, O'Fallon WM, Bajzer Z, Weyand CM, Goronzy JJ. Formation of the killer Ig-like receptor on CD4+CD28 null T cells. *J Immunol* 2002; 168:3839–3846.
77. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 1135–1143.
78. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 862–873.
79. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica.* 2000; 85:967–972.
80. Aguilera C, Aranda A, Sánchez JP. Análisis del perfil lipídico en pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente. *Med Clin (Barc).* 2006; 127(8):313-5.
81. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000; 27: 2142.
82. Sokka T, Mottonen T, Hannonen P. Mortality in early “sawtooth” treated rheumatoid arthritis patients during the first 8-14 years. *Scand J Rheumatol.* 1999; 28: 282-7.

83. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, de Vries RR, Cats A. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis.* 1990; 49:980-2.
84. Hernandez Avila M, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1990; 1:285-91.
85. Heliovaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993; 20:1830-5.
86. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1994; 5: 525-32.
87. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:732-5.
88. Symmons DPM, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DGI, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1955-61.
89. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999; 26:47-54.
90. Karlson EW, Lee I-M, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:910-7.
91. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:223-7.
92. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56: 463-9.
93. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000; 27:630-7.
94. Park YB, Lee WK, Suh CH. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999; 26:1701-4.
95. Lazarevic MB, Vitic J, Mladenovic V, Myones BL, Skosey JL, Swedler WI. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1992; 22:172-8.

96. Yoo WH. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol*. 2004;31; 1746-53.
97. Laclaustra M, Bergua C, Pascual I. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 5:3-10.
98. Paolisso G, Valentini G, Giugliano D, et al. Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism* 1991; 40: 902-907.
99. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271:665-668.
100. Chajek-Shaul T, Friedman G, Stein O, et al. Mechanism of the hypertriglyceridemia induced by tumor necrosis factor administration to rats. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1001:316-324.
101. Córdoba A, Blanco F, González F. Hiperhomocisteinemia: un nuevo marcador de riesgo cardiovascular: territorios vasculares afectados, papel en la patogénesis de la arterioesclerosis y la trombosis y tratamiento. *Med Clín*. 1997; 109:715-725.
102. Abellán J, Hernández F. Los nuevos factores de riesgo vascular. *Hipertensión* 2001; 18(4):171-183.
103. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 1995; 332:286-291.
104. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346:1.395-1.398.
105. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Med Associ*. 1992; 268:877-881.
106. Hernanz A, Plaza A, Martín-Mola E, De Miguel E. Increased plasma levels of homocysteine and other thiol compounds in rheumatoid arthritis women. *Clin Biochem*. 1999; 32: 65-70.
107. Haagsma C.J, Blom H.J. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999; 58:79-84.
108. Morgan S.L, Baggott J.E, Lee J.Y. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol*. 1998; 25:441-446.



109. Chiang E.P, Bagley P.J, Selhub J, Nadeau M. Abnormal vitamin B<sub>6</sub> status is associated with severity of symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2003; 114:283–287.
110. Lazzerini P.L, Capecchi S, Bisogno M, Galeazzi R. Reduction in plasma homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis given pulsed glucocorticoid treatment, Reduction in plasma homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis given pulsed glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:694–695.
111. Knight BL, Perombelon YF, Soutar AK, Wade DP, Seed M. Catabolism of lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemia subjects. *Atherosclerosis* 1991; 87:227-237.
112. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989; 78:145-150.
113. Berg K, Dahlen G, Frick MH. Lp(a) lipoprotein and pre-B-lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet.* 1974; 230-235.
114. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton EN, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor of myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256:2.540.2.544.
115. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Widel H. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a population sample of middle aged men. *Br Med J.* 1990; 301:1.248-1.251.
116. Dahlen G.H. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease, *Atherosclerosis* 1994; 108:111–126.
117. Dursun D, Harun E. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int.* 2005; 25(4):241-5.
118. Kannel WB, Wolf OA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1987; 258:1.183-1.186.
119. Kannel WB. Factores de riesgo de coronariopatía: actualización del estudio de Framingham. *Hospital Practice (ed. esp.)* 1991; 6:45-55.
120. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham offspring population. *Circulation* 2000; 102:1.634-1.638.

121. Woodward M, Lowe GD, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J.* 1998; 19(1):55-62.
122. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1993; 118:956-963.
123. Ernst E. Plasma fibrinogen - an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med.* 1990; 227:365-372.
124. Ernst E. The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Atherosclerosis* 1993; 100:1-12.
125. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14 (1):54-59.
126. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:14
127. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, Van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med.* 1995; 332:635-641.
128. Calvo A, Monge N. La microalbuminuria como factor de riesgo cardiovascular. *Semergen.* 2004; 30(3):110-3.
129. Roldán C, Campo C, Segura J. Evaluación del riesgo cardiovascular y nuevos factores de arteriosclerosis. *Hipertensión.* 2005; 22(5):195-202.
130. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens.* 1996; 14:223-8.
131. Roest M, Banga JD, Janssen WMT, Grobbee DE, Sixma JJ, de Jong PE, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103:3057-61.
132. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421-6.
133. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, Heine RJ, Jakobs C, Bouter LM, et al. Serum Homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The Hoorn Study. *Kidney Int.* 1998; 54:203-9.
134. Pedersen LM, Nordin H, Svensson B, et al. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54:189-192.

135. Maziere C, Auclair M, Maziere JC. Tumor necrosis factor enhances low density lipoprotein oxidative modification by monocytes and endothelial cells. *FEBS Lett.* 1994; 338:43–46.
136. Huelmos A, Battle E, España E, López-Bescos L. Aplicaciones clínicas de la determinación plasmática del péptido natriurético auricular. *Med Intensiva.* 2004; 28(7):365-375.
137. Harney SMJ, Timperley J, Daly C, Harin A. brain natriuretic peptide is a potentially useful screening tool for the detection of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Lett.* 2005.
138. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. *Arch intern Med.* 2004; 164:2472-2476.
139. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al, the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-8.
140. Davis JM, Maradit-kremers H. Cumulative glucocorticoid exposure and the risk of cardiovascular events in a population-based cohort of rheumatoid arthritis subjects. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:S704.
141. Boers M. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(9):842-5.
142. Hallgren R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand.* 1983; 213:351–355.
143. Svenson KL, Pollare T, Lithell H, Hallgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism.* 1988; 37:125–130.
144. Del Rincón I, O’Leray DH. Effect of glucorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 2004; 50(12):3813-3822.
145. Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW. Antirheumatic drugs are associated with reduction of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52.S704.
146. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Metzger AL. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus.* 1993; 2:S13–S15.
147. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa, J. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease, *Medicine (Baltimore).* 2003; 82:407–413.

148. Piercarlo Sarzi-Puttini TNF- $\alpha$ , rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):153-61.
149. Packer M, Chung E, Batra S, Kereiakes DJ, Willerson JT. Randomized placebo-controlled dose-ranging trial of infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in moderate to severe heart failure Paper presented at: Annual Meeting of the Heart Failure Society of America 2002; Boca Raton, Fla (2002).
150. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial, *Circulation* 2003; 107:3133–3140.
151. Grundmann S, Hofer I. Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapies attenuate adaptive arteriogenesis in the rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289:1497-1505.
152. Hurlimann D, Foster A. Anti-tumor necrosis  $\alpha$  treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106:2184-2187.
153. Jacobsson LT, Turesson C. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32:1213-1218.
154. Gonzalez-Juanatey C, Testa A. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long term treatment with anti-tumor necrosis  $\alpha$  antibody. *Arthritis and Rheum.* 2004; 51:447-450.
155. Pérez-Galán MJ, Salvatierra-Ossorio J. Influencia del bloqueo del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (infliximab) en el metabolismo lipídico de pacientes con artritis reumatoide. *Med Clin (Barc).* 2006; 126(19):757-9.
156. Popa C, Netea MG. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:303-305.
157. Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H et al., A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis, *J Immunol.* 2003; 170:1524–1530.
158. Leung WH, Wong CP. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients, *Lancet.* 1993; 341:1496–1500.
159. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med.* 1995; 332: 488–493.

160. Perticone F, Ceravolo R, Maio R. Effects of atorvastatin and vitamin C on endothelial function of hypercholesterolemic patients, *Atherosclerosis* 2000; 152 : 511–518.
161. Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-independent effect of pravastatin). *Am J Cardiol.* 2001; 88:1291–1294.
162. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363:2015–2021.
163. Van Doornum S, McColl G. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:1572-1575.
164. Hermann F, Foster A. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:461-464.
165. Tikiz C, Utuk O. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm threumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32:2095-2101.
166. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyörälä K, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis.* 1998; 140:199-270.
167. Comité español interdisciplinario para la prevención cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler.* 2005; 17(1):19-33.
168. International Lipid Information Bureau. The ILIB lipid handbook for clinical practice. Blood lipids and coronary heart disease. 2<sup>a</sup> ed. New York: ILIB, 2000.
169. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285:2486-97.
170. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silvershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97:1837-47.
171. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, et al. Low-risk factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA.* 1999; 282:2012-8.

172. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH. AHA Conference Proceedings. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation*. 2000; 101:E16-22.
173. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med*. 1997; 2:221-6.
174. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis*. 1997; 131:115-25.
175. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002; 143:961-5.
176. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993; 88:837-45.
177. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000; 86:615-8.
178. Manzano L, García-Díaz JD, Gómez-Cerezo J. Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59(7):1-9.
179. Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, Rinkens PE, Kaiser V, Van Ree JW, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease*. *Scand J Prim Health Care*. 1998; 16:177-82.
180. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke*. 1997; 28:348-353.
181. Ogren M, Hedblad B, Jungquist G, Isacson SO, Lindell SE, Janzon L. Low ankle-brachial pressure index in 68-year-old men: prevalence, risk factors and prognosis. Results from prospective population study Men born in 1914, Malmo, Sweden. *Eur J Vasc Surg*. 1993; 7:500-6.
182. Curb JD, Masaki K, Rodríguez BL, Abbott RD, Burchfiel CM, Chen R, et al. Peripheral artery disease and cardiovascular risk factors in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16:1495-500.

183. Shinozaki T, Hasegawa T, Yano E. Ankle-arm index as an indicator of atherosclerosis: its application as a screening method. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51:1263-9.
184. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:538-45.
185. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:617-24.
186. Vogt MT, McKenna M, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle brachial index, other atherosclerotic disease, diabetes, smoking and mortality in older men and women. *Atherosclerosis.* 1993; 101:191-202.
187. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992; 326:381-6.
188. Abbott RD, Rodríguez BL, Petrovitch H, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54:973-8.
189. Ogren M, Hedblad B, Isacson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE. Ten year cerebrovascular morbidity and mortality in 68 year old men with asymptomatic carotid stenosis. *BMJ.* 1995; 310:1294-8.
190. Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, Jones DW. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence: the ARIC Study. *Stroke.* 2001; 32:1721-4.
191. Lahoz C, Vicente I, Taboada M, Laguna F, Mostaza JM. Índice tobillo-brazo y riesgo cardiovascular estimado mediante la función SCORE en sujetos no diabéticos en prevención primaria. *Clin Invest Arterioscl.* 2006; 18:45-50.
192. Junyent M, Gilabert R. Ecografía carotídea en la evaluación de aterosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin(Barc)* 2005; 125(20):770-4.
193. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. *N Engl J Med.* 1999; 340:14-22.
194. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11:1245-9.

195. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997; 96:1432-7.
196. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146:483-94.
197. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998; 128:262-9.
198. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JCM. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002; 23:934-40.
199. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 2000; 151:478-87.
200. Hollander M, Bots ML, Iglesias del Sol A, Koudstaal PJ, Witteman JCM, Grobbee DE, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly. The Rotterdam Study. *Circulation*. 2002; 105:2872-7.
201. Belcaro G, Nicolaides AN, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, et al. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16:851-6.
202. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima-media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999; 30:841-50.
203. Bastarrika G, Pueyo J. Detección y cuantificación de la calcificación de las arterias coronarias. *Perspectiva radiológica. Radiología*. 2004; 46(1):1-8.
204. Margolis JR, Chen JT, Kong Y. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology*. 1980; 137:609-616.
205. Detrano RC, Wong ND. Prognostic significance of cardiac cinefluoroscopy for coronary calcific deposits in asymptomatic high risk subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:354-358.



206. Masuda Y, Naïto S. Coronary artery calcification detected by TC: clinical significance and angiographic correlates. *Angiology*. 1990; 41:1037-1047.
207. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1253-60.
208. Agatston AS, Janowitz WR. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15:827-832.
209. O'Rourke RA, Brundage BH. American college of cardiology/American heart association expert consensus Document on electron beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:326-340.
210. Callister TQ, Raggi P, Croil B. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease and assessed by electron beam computed tomography. *N Engl J Med*. 1998; 339:1972-1978.
211. Zambón D, Gilabert R, Ros E. Aterosclerosis carotídea evaluada por ecografía bidimensional en pacientes con hipercolesterolemia primaria. *Med Clin (Barc)*. 1995; 105:761-7.
212. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF. Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71:369-377.
213. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VG. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 102:126-40.
214. Del Rincon I. Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(3):425-32.
215. Alkaabi JK, Ho M, Levison R. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology*. 2003;42:292-297.
216. Petri M, Hamper U. Frequency of atherosclerosis detected by carotid duplex in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40 (Suppl):219.
217. Roman MJ, Salmon J, Sobel R. Premature atherosclerosis and myocardial hypertrophy in SLE and antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:S302.
218. Levenson J, Giral P, Razavian M, Garipey J, Simon A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15:1263-8.

219. Falaschi F, Ravelli A, Martignoli A, Migliavacca D, Sartori M, Pistorio A, et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:1405-9.
220. Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, Lockshin MD, Sammaritano L, Schwartz JE, et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiology.* 2001; 87:663-6.
221. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001; 16:1887-93.
222. Roman MJ. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349(25):2399-2403.
223. Beltrán J. Aterosclerosis subclínica en la artritis reumatoide. Técnicas no invasivas de detección. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2005; 6:64-71.
224. González-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82:407-413.
225. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1489-14997.
226. Young-Beom P, Chul-Woo A, Hyon KC. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1714-1719.
227. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005; 46:194-199.
228. Del Rincón I, Williams K. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:1833-1840.
229. Del Rincón I, Freeman G, Haas R. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:3413-3423.
230. Abu-Shakra M, Polychuck I, Szendro G. Duplex study of the carotid and femoral arteries of patients with rheumatoid arthritis: a controlled study. *Seminars in Arthritis Rheum.* 2005; 35:18-23.
231. Roman MJ, Moeller E. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2006; 144(4):249-256.

232. Maheer JE, Bielak LF, Raz JA, Sheedy PF, Schwartz RS, Peyser PA. Progresion of coronary artery calcification: a pilot study. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74:347-55.
233. Asanuma Y. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349(25):2407-14.
234. Chung C, Oeser A, Raggi P. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(10):3045-53.
235. Goldeli O, Dursun E. Dispersión of ventricular repolarization: a new marker of ventricular arrhythmias in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998; 25:447-50.
236. Cindas A, Gökce-Kutsal Y. QT dispersión and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31:22-6.
237. Tlustochowicz W, Piotrowicz R. 24-h ECG monitoring in patients with rheumatoid arthritis. *Eur Heart J.* 1995; 16(6):848-51.
238. Freire M, Graña J, Atanes A. Artritis reumatoide. Guías clínicas del Servicio Gallego de Salud (SERGAS). 2004; 4(39).
239. Lindner UK, Dubin DB. Introducción a la electrocardiografía. Ed. Springer-Verlag Ibérica; 6ª edición, p 435.
240. Hlat WR. Medical treatment of peripheral disease and claudication. *N Engl J Med.* 2001; 344:1608-21.
241. Fernández-Miranda C, Aranda JL, Paz M. Aterosclerosis subclínica de la arteria carótida en pacientes con enfermedad coronaria. *Med Clin (Barc).* 2001; 116:441-6.
242. Belcaro G, Renton S. Ultrasonic biopsy-A non-invasive screening technique to evaluate the cardiovascular risk and to follow up the progresión and the regresión of arteriosclerosis. *Vasa.* 1991; 20:40-50.
243. Callister TQ, Bruce C. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electrom-bean CT volumetric method. *Radiology.* 1998; 208:807-814.
244. Carmona L, Ballina J. EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:1040-1045.
245. Emery P, Breedveld FC, Jubb RW. Efficacy and safety of leflunomide vs methotrexate in rheumatoid arthritis. Results of double-blind randomized, 2 year trial. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:S271:1203

**ANEXOS**

## **9.- ANEXO 1: DOCUMENTACIÓN DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### ***HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PACIENTES***

Se le propone participar en un estudio de investigación llevada a cabo por médicos de los servicios de Reumatología, Medicina Interna y Radiodiagnóstico, cuyo objetivo es detectar la presencia arteriosclerosis antes de producir síntomas en los pacientes con Artritis Reumatoide (AR).

La arteriosclerosis consiste en un depósito de material graso en las arterias, que produce su estrechamiento y una disminución del riego sanguíneo a los órganos y enfermedades cardiovasculares. La tensión arterial elevada, el colesterol elevado, el tabaco, la obesidad y la diabetes son los factores mas conocidos que aumentan este riesgo de desarrollar arteriosclerosis. La enfermedad cardiovascular es la causa principal de fallecimientos en la población.

La AR es una enfermedad inflamatoria que afecta fundamentalmente a las articulaciones. Si usted la padece conoce bien sus síntomas: dolor, rigidez e inflamación de las mismas. Sin embargo, también se acompaña de otros problemas. En la AR la enfermedad cardiovascular puede ser más precoz y severa. Además, algunos de los medicamentos para tratarla y la propia inflamación aceleran la arteriosclerosis.

Actualmente se puede calcular el riesgo (la probabilidad) de tener enfermedades cardiovasculares e, incluso, comprobar si hay arteriosclerosis antes de que se produzca ningún síntoma. Si este riesgo es alto o se encuentra arteriosclerosis se pueden iniciar algunos tratamientos, que pueden evitar o retrasar la aparición de síntomas de la enfermedad cardiovascular, lo cual además puede aumentar la esperanza de vida. En otras palabras, conocer el grado de arteriosclerosis antes de que se manifieste como enfermedad permite tomar medidas para prevenir o retrasar la enfermedad vascular.

### **ESTUDIO EN EL QUE LE PROPONEMOS PARTICIPAR: PROPÓSITOS**

Queremos conocer el grado de enfermedad cardiovascular en los pacientes con AR y sus factores de riesgo. Intentaremos averiguar si esto tiene relación con el tratamiento de su enfermedad o con la severidad de la misma. Para ello, los valores obtenidos los compararemos con pacientes de edades similares que padezcan artrosis, una enfermedad articular degenerativa. La comparación entre estos dos grupos es necesaria para conocer si realmente el riesgo cardiovascular es mayor en la AR.

Si Usted decide participar en el estudio:

1. En uno de los análisis de control habituales, se harán además mediciones de otros valores de laboratorio relacionados con el riesgo vascular. También mediremos sustancias relacionadas con la inflamación que pueden influir en el proceso de la arteriosclerosis y en la actividad de la AR, que pueden ser útiles en la investigación de estas dos enfermedades. **NO SE HARÁN ESTUDIOS GENÉTICOS.** Esto puede suponer la extracción de 20 cc (2 cucharadas) de sangre extras.
2. Se le dará una cita para la consulta de Medicina Interna en donde se le medirá su Tensión Arterial en brazos y piernas. Para una medición más exacta se utilizará un aparato de doppler (similar a la ecografía). Esto permitirá calcular un número, llamado Índice Tobillo-Brazo, que guarda relación con la enfermedad vascular (arteriosclerosis) de las extremidades y de otras partes del cuerpo.
3. En el servicio de radiología se hará también una ecografía-doppler de las arterias del cuello para valorar la posible enfermedad de los vasos que irrigan el cerebro.
4. Si su riesgo de enfermedad cardiovascular es elevado, se le hará un TC (escáner) para medir calcio en las arterias coronarias (corazón). Esta técnica emplea rayos X, por lo que tiene el inconveniente de someterle a una pequeña cantidad de radiaciones. Como contrapartida, permite conocer si hay arteriosclerosis avanzada en las coronarias, sin los riesgos de un cateterismo.

## **REQUISITOS PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

El único requisito es que usted esté diagnosticado de AR o de artrosis. También es imprescindible que quiera, libre y voluntariamente, participar en el mismo. Si así lo decide, deberá firmar una hoja de consentimiento que nos autoriza a realizar las pruebas de laboratorio y radiológicas comentadas. Podrá retirarse del estudio cuando lo considere oportuno sin tener que dar explicaciones a nadie. Si hace esto, será tratado de igual forma que si continúa en él, únicamente no conocerá su riesgo cardiovascular o si ya presenta arteriosclerosis.

## **RIESGOS E INCONVENIENTES POR PARTICIPAR**

El único riesgo al que será sometido deriva de exposición a la pequeña dosis de radiación por la realización de un TC torácico. Ya que no se va a utilizar ningún tipo de contraste, este riesgo es mínimo. Los inconvenientes están en relación con tener que acudir en más ocasiones al hospital (una vez a Medicina Interna y otra al servicio de Radiología).

### **VENTAJAS POR PARTICIPAR**

Este estudio no pretende evaluar un nuevo fármaco para tratar la AR o la artrosis. No pretende que sus síntomas articulares mejoren. El objetivo es conocer su riesgo vascular. Medicina Interna hará un informe para su médico de cabecera midiendo este riesgo. Usted junto a su médico decidirán las medidas de tratamiento que se deberían tomar (dieta, ejercicio, abandono de hábitos tóxicos, medicación).

### **CONSECUENCIAS DE NO PARTICIPAR**

Si usted prefiere no participar, no tendrá consecuencia alguna. El seguimiento en Reumatología será el mismo que tenía, tanto si participa como si no lo hace.

### **CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

Sus datos de filiación, los analíticos y del resto de pruebas formarán parte de un registro al que sólo tendrán acceso los investigadores del estudio o las autoridades sanitarias, si así lo consideraran oportuno. Las conclusiones del estudio serán publicadas. En ningún caso usted podrá ser identificado. Sus datos serán manejados de acuerdo a la Ley 15/199 sobre protección de datos de carácter personal

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **CONSENTIMIENTO ESCRITO**

Título del estudio: “*Prevalencia de Arteriosclerosis Subclínica en pacientes con Artritis Reumatoide*”

Yo, ..... (nombre y apellidos).

He comprendido la hoja de información del estudio.

He hablado con: .....(nombre del investigador).

He podido hacer preguntas sobre el estudio para resolver mis dudas.

Entiendo que no trata de mejorar los síntomas de mi enfermedad articular (AR o Artrosis), sino de evaluar mi riesgo o la presencia de alteraciones vasculares.

Que el único riesgo de participar deriva de la realización de un TC de tórax.

Que requiere la extracción de sangre en una ocasión y el acudir al hospital en una o dos ocasiones (Radiología y Medicina Interna).

Mi participación es libre y voluntaria. Puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, y sin que esto repercuta en mi atención médica.

He recibido una copia de este documento.

Doy libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Firma del participante: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

He explicado las características y el propósito del estudio al paciente mencionado.

Firma del Investigador: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_



## **10.- ANEXO 2: CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO VASCULAR**

### ***HOJA DE RECOGIDA DE DATOS***

- Número de paciente:

- Caso (1) / Control(0):

#### **1) Datos del paciente:**

- Apellidos:

- Nombre:

- Sexo (varón (1)/ mujer (0):

- Edad:

#### **2) Factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares:**

##### **Diabetes Mellitus (SI/NO):**

Año del diagnóstico:

*Microangiopatía:*    Nefropatía:                      Neuropatía:                      Retinopatía:

##### **HTA (SI/NO):**

Año del diagnóstico:

Número de fármacos:

##### **Hipercolesterolemia (si/no):**

Año del diagnóstico:

Tratamiento con estatinas (SI/NO):

Otros hipolipemiantes:

**Tabaquismo ( Nunca/ Exfumador/ Activo):**

Número de paquetes/año:

Año de abandono:

**Antecedentes familiares de primer grado con ECV:****Antecedentes de ECV prematura en familiares:**

*Enfermedad coronaria (SI/NO):*

*Enfermedad vascular cerebral (SI/NO):*

*Arteriopatía periférica (SI/NO):*

**3) Constantes vitales y medidas antropométricas:**

- TA (sistólica/diastólica):
- Frecuencia cardiaca:
- Talla:
- Peso:
- Perímetro cintura:

**4) Datos analíticos:**

- Glucosa
- Insulinemia:
- Creatinina:
- Colesterol total:
- Triglicéridos:
- HDL:
- LDL:
- Lipoproteína (a):
- ApoB:
- ApoA1:
- Microalbuminuria
- PCR.
- VSG:
- Fibrinógeno:
- Factor reumatoide:
- Haptoglobina:

**5) ECG:** Ritmo:                      Hipertrofia VI:                      Alargamiento PR:  
                    Bloqueos de rama:                      Frecuencia cardiaca:                      Intervalo QT:

**6) Índice Tobillo-Brazo (ITB):**

- Derecho:
- Izquierdo:
- Menor:
- Medio:

**7) Grosor Íntima-Media Carotídeo (GIM):**

- GIM carótida común dcha:      GIM bulbo dcho:      GIM carótida interna dcha:
- GIM carótida común izda:      GIM bulbo izdo:      GIM carótida interna izda:
- GIM medio:

**8) Placas de ateroma (ecografía carotídea):**

- Número de placas:      Puntuación ecográfica:      Grado de placa:

**9) *Score de Calcio Coronario (TC):***

- Score calcio coronario por volumen
- Score calcio coronario por superficie

**10) Riesgo de Framingham**

## **11.- ANEXO 3: CUESTIONARIO DE ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA**

### **HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

- Número de paciente:

- Caso (1) / control (0):

#### **1) Datos del paciente:**

- Apellidos:

- Nombre:

- Sexo (varón (1) / mujer (0)):

- Fecha de nacimiento:

#### **2) Datos relacionados con enfermedad reumática:**

- Año del diagnóstico:

- Escala de actividad de la enfermedad (DAS 28):

- Afectación sistémica :

Renal

Pulmonar

Neurológica

Ocular

Hematológica

Nodulos reumatoides

Vasculitis

#### **3) Factores relacionados con el tratamiento:**

**Analgésicos** (paracetamol, metamizol y derivados opiáceos):

Nunca

Esporádicamente

Frecuente (al menos una vez/semana)

A diario

**Antiinflamatorios** (AINE's e inhibidores de la COX2):



## 12. - ANEXO 4: ABREVIATURAS

**ACR:** American College of Rheumatology

**AGL:** ácidos grasos libres

**AINE's:** antiinflamatorios no esteroideos

**ANP:** péptido natriurético atrial o tipo A

**AR:** artritis reumatoide

**ATP-III:** tercer panel de tratamiento de adultos (adult treatment panel III)

**BNP:** péptido natriurético atrial o tipo B

**CEP:** centro de especialidades público

**CICr:** aclaramiento de creatinina

**cm:** centímetros

**CNP:** péptido natriurético atrial o tipo C

**Cr:** creatinina

**COX-2:** ciclooxigenasa-2

**CV:** cardiovascular

**DAS 28:** Disease Activity Score 28

**DE:** desviación típica

**DM:** diabetes mellitus

**EAP:** enfermedad arterial periférica

**ECG:** electrocardiograma

**ECV:** enfermedad cardiovascular

**ELAM:** moléculas de adhesión endotelio-leucocito

**eNO:** óxido nítrico sintasa endotelial

**eNOMRNA:** ácido ribonucleico mensajero de la óxido nítrico sintasa endotelial

**EPC's:** progenitores de células endoteliales

**ESI:** enfermedades del sistema inmune

**FAME:** fármacos modificadores de la enfermedad

**FC:** frecuencia cardíaca

**Fc:** fracción constante

**FR:** factor reumatoide

**FRV:** factores de riesgo vascular

**FDA:** Food and Drugs Administration

**GIM:** grosor íntima-media

**HAQ:** Health Assessment Questionnaire

**HC:** hipercolesterolemia

**HTA:** hipertensión arterial

**HDL:** lipoproteínas de alta densidad

**HLA II:** antígeno leucocitario humano de clase II

**HVI:** hipertrofia de ventrículo izquierdo

**IA:** índice aterogénico

**IAM:** infarto agudo de miocardio

**IC:** insuficiencia cardíaca

**ICAM-1:** molécula-1 de adhesión intercelular

**IC 95%:** intervalo de confianza al 95%

**IDL:** lipoproteínas de densidad intermedia

**IFN $\gamma$ :** interferón gamma

**IG1:** Inmunoglobulina G1

**IL-1:** interluquina 1

**IL-6:** interluquina 6

**IMC:** índice de masa corporal

**IMSALUD:** Instituto Madrileño de Salud

**iNO:** óxido nítrico sintasa inducible

**ITB:** índice tobillo-brazo

**Kg:** kilogramos

**L.O:** ley orgánica

**LDL:** lipoproteínas de baja densidad

**LES:** lupus eritematoso sistémico

**Lp(a):** lipoproteína (a)

**MHz:** megaherzios

**mm:** milímetros

**MTHFR:** tetrahidrofolato reductasa

**MTX:** metotrexate

**NAD28:** número de articulaciones dolorosas sobre 28

**NAT28:** número de articulaciones tumefactas sobre 28

**NCEP:** National Cholesterol Education Program

**NK:** natural killer

**NO:** óxido nítrico

**NSAIDs:** nonsteroidal anti-inflammatory drug

**NT-proBNP:** fragmento amino terminal del péptido natriurético atrial o tipo B

**NYHA:** New York Heart Association

**OR:** odds ratio

**p:** probabilidad de error  $\alpha$  en la significación estadística

**PAS:** presión arterial sistólica

**PAD:** presión arterial diastólica

**PC:** perímetro cintura



**PCR:** proteína C reactiva

**QTc:** intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca

**QTd:** dispersión del intervalo QT

**r:** coeficiente de correlación (de Pearson o Spearman)

**RI:** resistencia a la insulina

**RIQ:** rango intercuartílico

**SAA:** amiloide sérico A

**SLICC:** Systemic Lupus International Collaborating Clinics

**sTNFR:** receptor soluble del factor de necrosis tumoral

**TAC:** tomografía axial computerizada

**TARA:** Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis

**TMS:** tasa de mortalidad estandarizada

**TNF $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa

**TNF $\beta$ :** factor de necrosis tumoral beta

**UH:** unidades Hounsfield

**VCAM-1:** molécula-1 de adhesión vascular

**VIGOR:** Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research

**VLDL:** lipoproteínas de muy baja densidad

**VSG:** velocidad de sedimentación globular

**vW:** von Willebrand

